22102128746

Med
K35206

ÉTUDES

DE

PATHOLOGIE NERVEUSE

ROYAL SOCIETY OF
MEDICINE LIBRARY
WITHDRAWN STOCK

5810

ÉTUDES

DE

PATHOLOGIE NERVEUSE

Travaux de la Clinique
des maladies du système nerveux de la Salpêtrière

MALADIES FAMILIALES
PROCESSUS TOXI-INFECTIEUX — TUMEURS CÉRÉBRALES
SYPHILIS HÉRÉDITAIRE — MYASTHÉNIE

PAR

F. RAYMOND

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE

ROYAL SOCIETY OF MEDICINE LIBRARY

PARIS
H. DELARUE, LIBRAIRE-ÉDITEUR
5, RUE DES GRANDS-AUGUSTINS, 5

1910

CC E INSTITUTE
LIBRARY

PRÉFACE

Depuis 1894, *date à laquelle j'ai pris possession de la chaire de Clinique des Maladies du Système Nerveux à la Salpêtrière, jusqu'en* 1903, *j'ai publié en six volumes les plus importantes des leçons cliniques que j'ai professées devant les élèves.*

Depuis cette époque, tout en continuant selon la même méthode mon enseignement, leçons pratiques du mardi, d'après les malades venus à ma consultation, leçons du vendredi, dont la clinique forme toujours la base, mais où la partie théorique est plus développée, je n'ai pas jugé à propos de réunir en volume ces leçons ; un grand nombre toutefois ont été publiées par moi, ou par mes collaborateurs dans divers recueils scientifiques (Encéphale, Iconographie, Revue neurologique, Semaine médicale, Presse, Bulletin, etc.).

Je crois, en effet, que, à l'heure actuelle, un livre uniquement composé d'une simple réunion de leçons cliniques ne répond plus au besoin de documentation précise et approfondie qui est devenu le nôtre; les considérations théoriques, la bibliographie, les recherches histopathologiques, les discussions pathogéniques étant toujours un peu sacrifiées aux nécessités de l'enseignement oral.

Aussi, prenant pour base un certain nombre de mes leçons de ces dernières années, je me suis proposé, dans cet ouvrage, de traiter à fond plusieurs des sujets les plus controversés de la neuropa-

thologie actuelle, insistant toujours sur la partie clinique, mais sans négliger les considérations théoriques. Il reste, en effet, en neuropathologie plus que partout ailleurs en médecine, des questions théoriques que le clinicien ne doit plus ignorer : le diagnostic le plus simple en apparence, l'interprétation d'un syndrome, n'est possible que grâce à des connaissances préalables de physiopathologie, qui permettent une localisation précise de la lésion, dont ce syndrome est l'expression clinique, et en expliquent le mécanisme et la pathogénie.

Il n'était point dans mon dessein de composer un traité des maladies du système nerveux : j'estime à l'heure actuelle, avec la multiplicité des acquisitions nouvelles qui s'accumulent chaque jour, cette tâche trop vaste pour un seul homme; j'ai choisi, dans la neuropathologie, des questions qui m'ont paru d'une importance ou d'une actualité toutes spéciales, et que j'ai jugées susceptibles de me permettre d'aborder quelques grands problèmes de pathogénie et de doctrine.

Ces études de pathologie nerveuse comprennent cinq parties; je me suis efforcé d'y grouper les syndromes anatomo-cliniques selon leurs affinités pathogéniques et étiologiques; j'ai voulu réagir contre cette tendance, jusqu'ici trop répandue en pathologie nerveuse, à multiplier les entités morbides, et à donner une autonomie artificielle à des syndromes aberrants. J'estime que la classification qui règne encore dans les meilleurs et les plus récents traités de neuropathologie ne répond plus à nos conceptions modernes et a besoin d'une sérieuse revision.

Dans les deux premières parties de cet ouvrage, consacrées aux maladies familiales et aux processus toxi-infectieux, à côté d'une étude approfondie dans les détails, j'ai tenté une vue d'ensemble et une classification rationnelle de ces deux groupes d'affec-

tions qui comptent parmi les plus importantes maladies du système nerveux. Les trois autres parties, consacrées respectivement aux tumeurs cérébrales, à la syphilis héréditaire du système nerveux et à la myasthénie, traitent de sujets plus spéciaux ; il s'agit là, avant tout, d'une étude clinique, anatomique et pathogénique aussi précise que possible de questions controversées, pour lesquelles une mise au point m'a paru nécessaire.

Il me reste, en terminant, la tâche agréable de remercier ceux de mes élèves qui m'ont aidé dans mes recherches, mes collaborateurs à la Salpêtrière, M. le professeur agrégé Claude, MM. Alquier, Huet, Infroit, Lhermitte, Rose, Touchard, et, en particulier, MM. Chartier et Lejonne, qui ont été pour moi des auxiliaires dévoués dans la publication de cet ouvrage. Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à mon éditeur, M. Delarue, qui a donné tous ses soins à l'exécution matérielle de ce volume.

1er octobre 1910.

F. Raymond.

PREMIÈRE PARTIE

LES MALADIES FAMILIALES

DU SYSTÈME NERVEUX

CHAPITRE PREMIER

LES

MALADIES FAMILIALES DU SYSTÈME NERVEUX

Sénescence physiologique prématurée localisée à certains systèmes anatomo-physiologiques

SOMMAIRE

Introduction. — Les maladies familiales du système nerveux sont des variétés anormales du développement et de l'évolution de l'appareil nerveux. Il faut d'abord les distinguer des maladies fraternelles, post-conceptionnelles ou fœtales. Il faut, de plus, les séparer de l'hérédité névropathique, presque toujours dissemblable, qui constitue le fonds originel commun à la plupart des maladies nerveuses et mentales. Les maladies familiales sont à rapprocher étroitement des malformations familiales.

Caractères généraux des maladies nerveuses familiales. — Les maladies familiales sont homologues et homotopiques; elles sont homochrones ; elles sont innées et progressives. L'homologie et l'homochronie comportent certaines exceptions : les cas aberrants.

Ce sont des maladies systématisées sur un ou plusieurs systèmes anatomo-fonctionnels. Leur évolution est progressive. Leur symptomatologie présente des caractères différentiels qui permettent de les distinguer des maladies acquises, en dehors même de la connaissance des antécédents.

Au point de vue anatomique, les maladies familiales sont le prototype des affections systématisées; toutefois, elles intéressent souvent à la fois plusieurs systèmes anatomo-fonctionnels. Leurs altérations sont dégénératives et, le plus souvent, atrophiques; elles ne sont jamais inflammatoires. Le point de départ des lésions est, pour la plupart d'entre elles, difficile à déterminer.

Lois de la transmission des maladies nerveuses familiales. — Toutes ces maladies découlent de l'hérédité et sont soumises à ses lois. Elles tiennent le milieu entre les faits d'hérédité physiologique, hérédité conservatrice, et les faits d'hérédité morbide, ou hérédité progressive. Elles ont de la première son caractère essentiel, la ressemblance; mais elles relèvent de la seconde, car elles ne constituent pas un fait d'adaptation physiologique, mais relèvent de la monstruosité dans son sens général. Dans la création et la transmission des maladies

familiales se trouvent donc réunies les lois de l'hérédité conservatrice ou hérédité des caractères légués (lois de l'hérédité ininterrompue, de l'hérédité collatérale, de l'hérédité latente, de l'hérédité sexuelle), et celles de l'hérédité progressive ou hérédité des caractères acquis (lois d'hérédité homochronique et homotopique).

Deux grands facteurs antagonistes interviennent à chaque nouvelle génération pour fixer ou annihiler les caractères morbides héréditaires : on les exprime sous le nom de lois de l'hérédité fixée ou constituée, et lois de l'hérédité mêlée ou bilatérale. Les maladies familiales, dans leur transmission, suivent d'assez près les régles de l'hérédité mendélienne. Les maladies familiales ont tendance à s'éteindre sous l'influence des lois de la sélection naturelle. Elles font partie du cadre général de la dégénérescence.

Pour qu'une maladie héréditaire puisse être considérée comme familiale, il faut qu'elle réunisse les caractères fondamentaux précédemment énumérés et qu'elle obéisse aux lois de l'hérédité progressive. On peut poser en régle générale que, seules peuvent être réellement familiales, les affections du système nerveux qui possèdent un substratum anatomique assez profond et bien déterminé.

Pathogénie et physio-pathologie des maladies nerveuses familiales. — Le premier ascendant d'une génération morbide hérite d'une prédisposition morbide. L'origine de celle-ci est complexe et réside dans l'hérédité des générateurs eux-mêmes et dans les causalités morbides intervenues au moment de la génération et dans la période de développement embryonnaire. On a démontré l'existence de synergies physiologiques entre les organes homologues de la mère et du fœtus. Comment un caractère acquis peut-il se transmettre aux descendants? Comment des cellules génératrices sont-elles influencées par des modifications anormales survenues dans les différents appareils de l'organisme? Comment faut-il envisager la tare héréditaire qui est l'origine de la maladie familiale? Quel est le mécanisme de la transformation régressive des éléments nerveux qui constitue le substratum de chacune de ces maladies? Il faut distinguer cette transformation régressive des lésions ordinaires de la sénilité du système nerveux. L'usure fonctionnelle d'Edinger n'est pas la cause unique de cette régression dégénérative des éléments nerveux ; celle-ci peut être sous la dépendance de plusieurs facteurs dont la nature varie suivant les cas considérés. Le terme trés général de « sénescence physiologique prématurée de certains systèmes anatomo-fonctionnels » indique que les multiples conditions physiologiques ou morbides, qui apparaissent au cours de l'évolution de l'organisme, interviennent dans la genèse des altérations qui frappent certains systèmes constitutionnellement méiopragiques.

Classification des maladies nerveuses familiales. — Les types de ces maladies sont trés nombreux ; il est souvent impossible d'établir une distinction tranchée entre les différents syndromes familiaux, étant donnée la fréquence des formes mixtes et combinées. Pour éviter une subdivision excessive, il faut réunir en groupes synthétiques les nombreux types familiaux. La classification qui nous paraît la plus conforme à l'état de nos connaissances actuelles est une classification suivant les différents systèmes fonctionnels des appareils nerveux et de relation : syndromes familiaux de l'appareil de l'équilibre et du tonus ; syndromes familiaux de l'appareil moteur central ou système pyramidal ; syndromes familiaux de l'appareil moteur périphérique ou système neuro-musculaire ; syndromes familiaux des appareils sensoriels ; syndromes familiaux de l'appareil psychique ; syndromes familiaux mixtes.

Introduction

Duclaux a dit, avec raison, de l'hérédité, qu'elle est la grande force qui gouverne le monde.

Pour nous, médecins, le livre de l'*hérédité morbide* doit toujours être ouvert sous nos yeux, car il nous renseigne avec plus de certitude qu'aucun autre sur ce que nous avons à prévoir, en présence d'un cas pathologique, relativement à son évolution, à sa terminaison et à ses conséquences possibles, pour l'individu considéré et pour ses descendants.

Les maladies familiales du système nerveux forment un groupe nosologique aussi intéressant par ses caractères particuliers, qu'il est important par le développement qu'il a pris dans la pathologie nerveuse. Qu'on envisage leur anatomie ou leur physiologie pathologique, leur symptomatologie ou leur évolution, elles se présentent avec une physionomie si personnelle qu'on ne saurait les confondre avec aucune autre maladie. Du début à la fin, leur marche est fatale; aucun des grands processus qui peuvent atteindre l'organisme durant sa vie n'est la cause de leur apparition : il suffit, en effet, d'être le descendant d'une génération tarée, et d'être atteint de la tache originelle pour être, à l'âge prédestiné, la victime de ces maladies. Elles ne représentent pas, comme tant d'autres, une lutte de l'organisme contre un agent morbide quelconque — et qui dit lutte dit victoire possible. — Résultant de la dystrophie constitutionnelle de certains éléments nerveux, elles sont simplement l'effet d'une transformation régressive de ces éléments. Aussi les a-t-on appelées, quelquefois, *maladies d'évolution*. En réalité, ce nom de « maladie » qui leur est communément donné n'est pas même très exact, car, en fait, elles représentent moins des processus morbides que des *variétés anormales du développement et de l'évolution de l'appareil nerveux*.

De la sorte, les maladies familiales font partie des maladies héréditaires : l'individu naît avec la « constitution pathologique » qui créera la « maladie constitutionnelle ».

On ne saurait donc comprendre comme familiales les affections apparaissant comme l'effet de l'atteinte simultanée de plusieurs membres d'une même famille par un processus survenant accidentellement, après la naissance ou pendant la vie intra-utérine.

Les diplégies cérébrales constituent un exemple très net de cette distinc-

tion à établir : le syndrome de Little s'observe assez souvent chez plusieurs enfants d'une même famille, tous nés dans des conditions défavorables : le syndrome est alors *fraternel*. Mais, d'autre part, il existe quelques faits de diplégie transmis par les parents à leurs descendants comme une tare dystrophique constitutionnelle : il s'agit alors d'un syndrome *familial*.

Mais si toutes les maladies familiales sont héréditaires, toutes les maladies héréditaires sont loin d'être familiales et, pour définir celles-là, il est nécessaire de préciser leur place et leurs limites dans le vaste cadre de l'hérédité pathologique.

C'est ainsi que l'on doit éliminer du groupe des maladies familiales les affections où l'hérédité se manifeste par la transmission à la cellule primitive ou à l'embryon de germes spécifiques : ainsi la syphilis héréditaire ou la tuberculose d'origine utéro-placentaire ; ce qui est alors transmis n'est point, en effet, un caractère constitutionnel, c'est un agent morbide d'ordre accidentel, et qui, d'ailleurs, peut disparaître. De même, les tares dystrophiques acquises pendant la vie embryonnaire, relevant de troubles de la nutrition maternelle ou d'une imprégnation toxique, ayant entravé le développement post-conceptionnel, ne sauraient, évidemment, rentrer dans leur cadre. D'ailleurs, ce ne sont point même, à proprement parler, des affections héréditaires, mais bien des maladies fœtales.

Enfin, parmi les qualités anormales ou les altérations morbides survenues originellement dans la constitution initiale des éléments des tissus et des organes, c'est-à-dire parmi les tares héréditaires proprement dites, il faut encore, à notre avis, faire une distinction et n'accorder la dénomination d'hérédo-familiales qu'à un groupe d'entre elles relativement restreint.

Il y a lieu, tout d'abord, de séparer de l'hérédité nerveuse cette classe de faits si nombreux dans lesquels des générateurs atteints de troubles de la nutrition, d'infections ou d'intoxications aiguës ou chroniques, transmettent à leur descendance soit une prédisposition générale au développement des maladies nerveuses, soit une prédisposition spéciale à l'acquisition de telle affection en particulier. Une telle hérédité morbide, essentiellement variable d'ailleurs, suivant l'état du générateur à l'époque ou même au moment précis de la conception, telle l'hérédité chez les descendants d'alcooliques (Féré), n'est pas la reproduction d'un caractère morbide constitutionnel de l'ascendant ; et c'est pourquoi les affections présentées par chacun des membres de la descendance sont souvent dissemblables, bien qu'elles soient rattachées à une même hérédité pathologique. Ces affections sont des *maladies d'hérédité* plutôt que des maladies héréditaires, et quand elles se présentent sous une forme analogue chez plusieurs descendants de même génération, elles méritent seulement le nom de *fraternelles* que leur avait donné Féré.

Mais dans l'étude de l'hérédité nerveuse proprement dite, il est encore nécessaire d'établir des distinctions, et il faut en particulier préciser les points de contact et de divergence qui existent entre la « prédisposition névropathique » et la « transmission des caractères anormaux constitutionnels ».

L'existence d'une prédisposition particulière, héréditairement acquise, chez un grand nombre, pour ne pas dire la plupart des malades atteints d'affections nerveuses, est une question dont les premières assises ont été établies en France par Esquirol, Lucas, Morel, Moreau de Tours, Vulpian, Charcot, et depuis par Féré, pour ne citer que les plus grands noms. Leurs travaux ont montré les rapports de parenté existant entre l'aliénation mentale et les maladies nerveuses, avec ou sans substratum anatomique connu, et ont mis en lumière ce « fond commun d'origine », c'est-à-dire l'hérédité, qui les réunit en une même famille, à laquelle Féré a donné le nom de *famille névropathique*.

Il serait, aujourd'hui, superflu de vouloir démontrer par des exemples la réalité de cette conception ; il suffit de se reporter à l'étude si complète qu'a faite Féré de cette « famille névropathique[1] » pour se rendre compte qu'elle constitue un groupe bien homogène et bien défini.

Il ne faudrait cependant pas la croire isolée des autres manifestations de l'hérédité constitutionnelle, et la considérer comme le fait d'une tendance morbide rigoureusement spécialisée, et invariablement limitée au développement des troubles de l'appareil nerveux. Depuis longtemps, on a remarqué qu'elle contractait des alliances avec les grandes diathèses constitutionnelles, le « lymphatisme » et surtout l' « arthritisme », si bien que Charcot réunissait ces deux groupes de tendances héréditaires sous le nom d'hérédité neuro-arthritique. Et, à l'époque actuelle, où le rôle est mieux connu des perturbations humorales et des viciations des fonctions glandulaires sur la nutrition des éléments nerveux, il est encore plus facile de concevoir quels rapports peuvent exister entre l'hérédité névropathique et certaines hérédités diathésiques, comme celle de « la cholémie familiale » par exemple.

Mais il faut bien retenir que cette notion de prédisposition héréditaire névropathique ne s'applique qu'au fond originel commun d'où dérivent, diversement réparties, associées, et parfois même suppléées, les manifestations nerveuses des descendants. Dans le développement de celles-ci, à côté du facteur héréditaire, des conditions étiologiques déterminantes interviennent toujours pour une grande part. Et c'est pourquoi cette prédisposition névropathique, loin de se manifester toujours sous une même forme chez l'ascendant et le descendant, affecte au contraire, le plus souvent, le type de

1. Féré. *La Famille névropathique*. 1898. Alcan, éditeur.

l'*hérédité dissemblable*, encore appelée *hérédité de transformation ou de substitution*.

Ce sont là des caractères qui la distinguent de cette *transmission héréditaire des caractères anormaux constitutionnels* qui constitue à elle seule la condition originelle, nécessaire et suffisante, du développement des *maladies familiales*, maladies dont l'évolution s'accomplit, pour parler en général, en toute indépendance des processus morbides survenant pendant la vie. Bien que vivant dans des conditions totalement dissemblables et soumis à des influences morbides intercurrentes extrêmement variées, les membres de générations successives voient se développer, à un même âge, une maladie semblable, ayant pour caractéristiques fondamentales la progressivité, l'inéluctabilité, et comme substratum un complexus histologique indépendant de toute réaction de défense ou d'inflammation.

Tout d'abord reconnue et étudiée en pathologie nerveuse, la question des maladies familiales s'est étendue peu à peu à tous les domaines de la pathologie, et actuellement on reconnaît à tous les appareils, pour ainsi dire, la possibilité de présenter des manifestations d'ordre familial.

Sans faire une trop longue digression dans le domaine de la pathologie médicale tout entière, rappelons les belles études qui ont été poursuivies, ces dernières années, sur les maladies familiales du système digestif (mérycisme, vomissements périodiques), du foie et des voies biliaires (cholémie familiale de Gilbert et Lereboullet), du rein (travaux de Charrin et Delamarre, Castaigne et Rathery), du système circulatoire et du sang, des glandes internes, de la peau, etc. De telle sorte que l'on peut dire que tous les tissus, tous les organes, sont susceptibles de présenter une tare héréditaire et congénitale, amorce de la maladie familiale.

D'autre part, on avait remarqué, de longue date, à quel point certaines malformations du squelette ou certaines anomalies de la configuration extérieure avaient tendance à se transmettre de génération en génération. Ces *malformations familiales* sont restées jusqu'à ces derniers temps à l'état de description isolée.

Mais en même temps que l'on a cherché à établir à quelles lois générales obéissait la genèse de ces conformations vicieuses familiales, on a remarqué qu'elles portaient le même cachet d'origine que les maladies familiales. Et, dans un récent ouvrage, Apert[1] montre que les malformations et les maladies familiales forment en réalité un même groupe nosologique.

La distinction primitivement établie entre les deux groupes d'affections

1. Apert. *Maladies familiales et maladies congénitales*. 1907. J.-B. Baillière, éditeur.

reposait surtout sur la date de leur première manifestation : soit dès la naissance, soit plus tard. Mais cette différence de pure chronologie est en réalité peu fondée : on sait, en effet, que telles conformations vicieuses, classées comme malformations, celle des organes génitaux, par exemple, ne s'accusent qu'à la puberté; et l'on verra que bien des maladies familiales, pour n'envisager que celles du système nerveux, ont comme substratum anatomique, en dehors même du processus atrophique et sclérogène ayant pour cause la tare héréditaire de tel système, certaines anomalies de développement de l'axe nerveux, existant certainement dès la naissance (nanisme du système cérébello-spinal, dans la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse).

De plus, l'association de maladies et de malformations familiales n'est pas chose rare. Parfois, même, la maladie familiale semble être la conséquence de l'hérédité d'une déformation qui paraît primitive : c'est ainsi que le développement exagéré, dans certaines familles, de l'apophyse clinoïde antérieure du sphénoïde serait la cause de certaines formes d'atrophie du nerf optique. Et, d'autre part, les intéressantes études qui, depuis quelques années, se sont attachées à démontrer les relations existant entre les fonctions de plusieurs glandes internes et le développement de certains appareils, appareil génital, cutanéo-graisseux, osseux, etc., décèleront sans doute un jour quelles relations causales existent entre certaines anomalies familiales et les maladies héréditairement transmises de telle ou telle de ces glandes internes.

Enfin, ce qui permet surtout de réunir en un même groupe et sous le nom d'affections familiales ces manifestations diverses d'une évolution vicieuse, qu'elles portent sur un organe externe ou interne ou sur tout un système anatomique ou histologique, c'est l'identité du déterminisme pathogénique qui préside à leur développement, et qui est fondé sur les lois générales de la transmission héréditaire des caractères morphologiques normaux ou anormaux. Nous n'avons d'ailleurs en vue, dans ce chapitre, que l'étude des maladies familiales du système nerveux.

* * *

Caractères généraux des maladies nerveuses familiales

Résultats de la *tendance innée du germe à évoluer sur un type anormal*, les maladies familiales, avec leurs caractères primordiaux de progressivité et d'inéluctabilité, sont, suivant l'expression de Lande, devenue classique, *des maladies qui tendent à créer, à côté du type normal de l'espèce, un type anormal, et presque une variété dégénérée*.

Envisagées de la sorte, les maladies familiales du système nerveux forment un groupe relativement restreint, et dont les limites sont bien déterminées par un certain nombre de conditions fondamentales.

1° Elles atteignent plusieurs sujets d'une même famille : enfants d'une même génération, ascendants et descendants considérés dans des générations successives ou interrompues; et chez chacun des membres d'une même famille, elles se manifestent sous un aspect symptomatique analogue, ou, pour mieux dire, suivant un syndrome clinique exprimant l'atteinte d'un même système anatomo-fonctionnel de l'appareil nerveux.

2° Elles apparaissent à des périodes de la vie qui sont sensiblement les mêmes chez tous les individus atteints d'une même famille, et elles ont le plus souvent, chez chacun d'eux, une évolution identique.

3° Elles naissent sous la seule influence du phénomène de la transmission héréditaire, indépendamment de l'intervention de toute condition morbigène acquise après la conception; et leur évolution ne paraît même pas, en général, être influencée par les processus morbides survenus au cours de la vie intra ou extra-utérine.

Toutefois, si ces caractères doivent être regardés comme fondamentaux, et nécessaires pour déterminer la nature familiale d'une affection, ils comportent néanmoins des exceptions, quand on considère, non plus une maladie dans son type général, mais un cas particulier.

Il faut noter en premier lieu qu'il existe des cas isolés, aberrants, des maladies présentant d'ordinaire le type familial. Doit-on rejeter ces cas isolés hors de l'affection familiale dont ils présentent pourtant les caractères symptomatiques? Or, on sait combien souvent il est difficile d'établir avec certitude les antécédents d'un individu, et d'autant plus que le type anormal qu'il reproduit ne se retrouve parfois que dans une génération très éloignée. Il faut, en outre, tenir compte de ce fait, que les membres de la même famille, morts en bas âge, pouvaient présenter la tare initiale ayant, chez l'un des membres adultes, atteint sa complète évolution. Il est évident, enfin, qu'il existe dans toute génération morbide un premier individu atteint, et que la transmission de son affection dépend essentiellement de sa faculté procréatrice; de fait, les cas aberrants de maladies familiales s'observent surtout dans celles de ces affections qui, touchant profondément les sujets dès leur adolescence, les empêchent par cela même de procréer.

Une deuxième remarque générale ressort des nombreuses observations publiées ces dernières années : c'est que les divers syndromes cliniques qui constituent les maladies familiales se manifestent et évoluent d'une façon rarement identique, pour chacune des familles morbides considérées. Il existe, dans ces types anormaux, une variété pour ainsi dire infinie, en rapport

avec les innombrables causalités qui ont exercé leur influence sur les générations antérieures avant d'en arriver à créer une espèce dégénérée du genre. C'est pourquoi le dénombrement et la classification des maladies familiales du système nerveux sont particulièrement difficiles, et c'est pourquoi chacune de ces dernières années a vu éclore de nouveaux syndromes qui n'étaient que des modes particuliers de maladies déjà classées.

Mais, d'autre part, s'il est vrai, d'une façon générale, que les malades d'une même famille offrent un type clinique analogue, il faut remarquer que cette analogie n'est pas toujours absolue, et qu'il existe même parfois des différences, assez grandes en apparence, entre les syndromes présentés par chacun d'eux. La vérité est que ces divers syndromes font toujours partie d'un même groupe physiopathologique, et sont toujours l'expression de la déviation d'un même système fonctionnel suivant une orientation de même sens.

L'innéité, l'absence de toute cause efficiente acquise pendant la vie restent donc, en dernière analyse, comme les caractères constants et fondamentaux des maladies familiales. Nous verrons cependant que, si elle ne supporte pas d'exception, cette loi de l'innéité comporte quelques amendements nécessaires.

D'ailleurs, ces caractères généraux des maladies familiales sont en quelque sorte des caractères extrinsèques, puisqu'ils ne déterminent un cas particulier qu'en fonction des antécédents héréditaires du sujet. Or, les maladies familiales du système nerveux possèdent encore des caractères intrinsèques, suffisants pour identifier un cas particulier, en dehors même de la connaissance des conditions qui précèdent. De fait, nous trouverons dans leur symptomatologie, dans leur évolution, dans leur anatomie pathologique, des attributs sinon fondamentaux, du moins assez constants pour les caractériser, et permettant de diagnostiquer le syndrome présenté par tel sujet, considéré en dehors de sa famille.

*
* *

La symptomatologie des maladies nerveuses familiales est l'expression pure et simple des troubles apportés dans les fonctions des faisceaux ou des groupes cellulaires qui dégénèrent ou s'atrophient. C'est-à-dire qu'il ne s'ajoute ici aucun des symptômes généraux ou localisés qui se rencontrent dans la plupart des affections acquises du système nerveux, et qui manifestent soit l'atteinte parallèle de l'organisme en général sous l'influence du même processus causal, soit l'existence d'un élément inflammatoire destiné à disparaître plus ou moins complètement en laissant des reliquats.

D'autre part, quelle que soit l'opinion admise en ce qui concerne la ques-

tion de l'existence anatomique d'affections systématisées, primitives, du système nerveux, il est certain que les maladies familiales représentent au point de vue clinique le groupe le plus nettement caractérisé d'affections systématisées du névraxe. Elles sont, en effet, l'expression du trouble fonctionnel apporté dans tout un système; et il est même à noter que fréquemment, bien que les lésions soient en apparence limitées, les symptômes de l'affection attestent que le système altéré a été touché dans toute son étendue, tout au moins par des troubles fonctionnels. On en trouve un exemple typique dans l'existence de syndromes mentaux, sans lésions cérébrales apparentes, dans des affections familiales de la moelle.

D'ailleurs, pour être systématisées, très souvent les manifestations cliniques ressortissent simultanément à plusieurs systèmes anatomo-fonctionnels; et même nous aurons l'occasion de voir dans les chapitres suivants combien rares sont les formes pures et « unisystématisées » comparativement à la fréquence des formes complexes, et « polysystématisées », surtout en ce qui concerne les affections familiales intéressant les faisceaux médullaires.

Il faut faire une remarque à ce sujet : c'est que l'innervation et la musculature des organes de la respiration et de la circulation, des sphincters et de l'appareil génital, restent le plus souvent respectés, du moins jusqu'à une phase très avancée de l'affection. Les maladies familiales, variétés déviées du type normal, atteignent surtout les organes de la vie de relation, et beaucoup moins ceux de la vie végétative. C'est pourquoi, d'ailleurs, elles ont le temps de se fixer sur des générations successives, avant que le grand stigmate de la dégénérescence, la stérilité, n'apparaisse comme un effet de la sélection naturelle pour amener la déchéance de cette race nouvelle et mal adaptée.

Il importe encore de mettre en évidence l'évolution des maladies familiales, d'une part chez l'individu, et d'autre part au cours des générations successives. En général, leur début est lent et insidieux, si bien que souvent on ne saurait dire exactement à quel moment elles ont commencé. Leur marche est toujours progressive. Jamais de rétrocession ; jamais de symptôme qui s'efface ou disparaisse, du moment qu'il s'est montré. Parfois l'évolution se précipite sous l'influence de certaines causes, d'ordre traumatique ou toxi-infectieux : mais la règle est la progressivité insensible, lente et continue, vers la déchéance plus ou moins totale du système atteint. Comme elles atteignent rarement les organes de la vie végétative, c'est donc, le plus souvent, une complication intercurrente, résultat de l'immobilisation ou de la cachexie, qui termine ces maladies.

Cette règle de l'évolution fatalement progressive n'est d'ailleurs pas sans comporter de nombreuses exceptions, et celles-ci se feront mieux jour encore

lorsque certaines affections, encore mal classées, prendront rang dans le groupe des maladies familiales. Ainsi, dans le groupe des myopathies, des maladies de Friedreich, on a vu des sujets chez lesquels les symptômes subissaient un temps d'arrêt considérable ; et on a même observé certaines atrophies musculaires progressives qui parurent s'arrêter définitivement dans leur évolution, soit spontanément, soit sous l'influence d'un traitement.

Nous avons dit plus haut qu'un des caractères généraux des affections familiales était le déterminisme de l'âge auquel la maladie débutait, chez les membres atteints d'une même famille. Or, à cette loi générale, si souvent vérifiée d'une manière frappante, il est cependant encore quelques réserves à faire.

Tout d'abord, il existe un certain parallélisme entre l'âge et le mode de début : c'est ainsi que, dans certaines familles entachées d'ataxie héréditaire, les cérébelleux débutent tardivement, et les spinaux d'une façon précoce. En second lieu, il n'est pas rare que les accidents commencent de plus en plus tôt dans des générations successives. (Exemple : les hérédo-ataxiques de Voisin et Macé de Lépinay.) Ce fait est, d'ailleurs, loin d'être en contradiction formelle avec la loi générale : il est simplement la preuve d'une accentuation progressive de la déviation du type dégénéré, par rapport au type normal.

Comme on le voit, ces attributs symptomatiques et évolutifs des maladies familiales les distinguent considérablement des affections acquises du système nerveux, et chacun de leurs groupes possède encore des particularités cliniques qui permettent de les diagnostiquer d'emblée et de présager de leur nature familiale, en dehors même de la connaissance des antécédents, et lors même que ceux-ci sont négatifs.

Et c'est là un point essentiel qui distingue encore les maladies familiales des affections dérivant de la prédisposition névropathique héréditaire, puisque celles-ci ne diffèrent aucunement des affections purement acquises, et que seule la recherche des antécédents permet alors de donner à l'hérédité le coefficient de causalité qu'elle mérite.

*
* *

L'anatomie pathologique des maladies familiales a comme caractère essentiel, que les altérations, primitives ou secondaires, restent toujours systématisées à un ou plusieurs appareils anatomo-physiologiques. Les lésions ne sont jamais disposées d'une manière régionale, c'est-à-dire que jamais elles n'intéressent d'une façon diffuse tous les éléments d'une région, comme le font les processus inflammatoires ou néoplasiques. D'ailleurs, les maladies familiales ne sont pas les seules à présenter ce caractère de systématisation anato-

mique ; et elles se rapprochent en cela de certaines maladies non familiales, qui les avoisinent d'ailleurs en d'autres points : la sclérose latérale amyotrophique, l'atrophie musculaire type Aran Duchenne, etc.

L'examen macroscopique du système nerveux central montre souvent l'existence d'atrophies intéressant soit les parties constitutives d'un même système fonctionnel, soit plusieurs segments du névraxe, soit même celui-ci dans sa totalité. Cette réduction de volume du névraxe tout entier est sans aucun doute congénitale : tantôt alors, les parties composantes présentent leur disposition et leur conformation normales ; tantôt, elles offrent au surplus des malformations également congénitales. Au contraire, les atrophies partielles et systématisées sont, selon les cas, ou le fait d'un arrêt de développement du même ordre, mais plus localisé, ou la conséquence d'une atrophie régressive des éléments constitutifs des systèmes atteints. Nous savons d'ailleurs que l'atrophie macroscopique des parties intéressées est loin d'être proportionnelle à l'altération des éléments, car elle dépend, en majeure partie, de la proportion plus ou moins grande de tissu de remplacement.

D'une façon générale, on ne trouve pas, à l'autopsie des maladies familiales, de productions scléreuses nodulaires ou en traînées, intéressant à la fois les éléments nerveux nobles et le tissu vasculo-conjonctif. La sclérose reste une sclérose fasciculaire et non une sclérose nodulaire. A cette règle, il est cependant des exceptions ; dans un certain nombre de faits, on a relaté l'existence de lésions conjonctivo-vasculaires et interstitielles, paraissant de nature inflammatoire qui soulèvent alors un point de pathogénie, différent pour chacun des cas. Remarquons, d'ailleurs, que certaines altérations conjonctivo-vasculaires et méningées ont pu être considérées comme secondaires aux processus dégénératifs.

Au point de vue anatomique comme au point de vue clinique, les maladies familiales du système nerveux apparaissent donc comme le prototype des affections systématisées. Mais il s'en faut qu'elles soient toujours rigoureusement localisées à l'un seulement des systèmes anatomo-physiologiques de l'appareil nerveux, et encore moins à l'une des parties de chacun de ces systèmes. Nous aurons plus tard l'occasion de voir, à propos des atrophies musculaires héréditaires et progressives, combien sont fréquents les faits où s'associent des lésions réparties sur tout le système neuro-musculaire. Et de l'étude des maladies familiales du névraxe ressortira cette notion générale que toutes, pour ainsi dire, peuvent être regardées comme des *scléroses combinées*. D'ailleurs, il est à remarquer que toutes les lésions histologiques trouvées à l'autopsie ne se sont pas toujours manifestées pendant la vie par des symptômes en rapport avec leur intensité ; certaines d'entre elles ont même pu passer complètement inaperçues. De telle sorte que nombre de syndromes familiaux,

cliniquement simples et unisystématisés, ont en réalité pour substratum des lésions complexes et combinées.

En présence des lésions de sclérose et d'hyperplasie des tissus de soutènement, d'une part, et des altérations atrophiques des éléments nobles, d'autre part, la question qui s'est constamment posée est celle de savoir quel est le processus primitif, du moins au point de vue pathogénique. Certains auteurs avaient voulu voir dans la sclérose névroglique de la maladie de Friedreich une véritable sclérose primitive. Mais, de plus en plus, on se rattache à cette théorie, soutenue par Edinger, qui attribue la prolifération du tissu de soutènement à une destruction de l'équilibre qui existe normalement entre les éléments nobles et les éléments de ce tissu de soutènement. La prolifération névroglique, qui tend à se substituer aux éléments nerveux en état de dystrophie, serait donc un phénomène pathogéniquement secondaire.

Cette hyperplasie des tissus de soutènement se borne, dans la plupart des cas, au remplacement volumétrique des éléments nobles atrophiés ; d'autre fois, comme dans la myopathie pseudo hypertrophique ou dans la névrite interstitielle de Dejerine et Sottas, elle prend un développement exagéré. Mais, de toute façon, persiste ce caractère négatif essentiel : l'absence de réaction inflammatoire. Il n'y a nulle part aucune trace de lutte, aucune réaction de défense. Il s'agit simplement de la disparition d'un système de cellules ou de fibres qui, peu à peu, se dissolvent, pour ainsi dire, sans laisser de traces.

Il serait d'autre part intéressant de connaître exactement, pour chaque catégorie de maladies familiales, quel est le siège, sur toute l'étendue du système neuronal intéressé, du trouble de nutrition primitif dont découle la dégénération de ce système, ou de savoir, en d'autres termes, si le processus initial est une atrophie cellulaire ou une dégénération cylindraxile.

Visiblement influencé par la conception ancienne du tabes spasmodique et des scléroses fasciculaires primitives et systématisées, Strumpell avait admis, pour les maladies familiales, la possibilité de l'altération primitive de certains faisceaux et, en particulier, du faisceau pyramidal. L'hypothèse d'Erb fut sensiblement différente : il considérait, en effet, de telles dégénérations fasciculaires comme l'expression d'un trouble atteignant tout le neurone, mais pouvant se manifester tout d'abord dans les points éloignés du centre.

Depuis lors, les méthodes cytologiques nouvelles ont permis d'étudier plus finement les lésions cellulaires ; et l'on est plus à même aujourd'hui de vérifier que, dans un grand nombre de cas, les dégénérations fasciculaires sont en rapport avec une atrophie cellulaire du même neurone.

En pathologie nerveuse, on se trouve loin du fait expérimental pur et simple de la dégénération wallérienne. D'une part, on connaît les faits

de dégénération et d'atrophie rétrograde et, d'autre part, il est manifeste que l'atrophie cellulaire de tels neurones, en rapport de simple contiguïté avec les extrémités des fibres d'un faisceau, réagit encore considérablement sur le trophisme des mêmes fibres. Enfin, ce fait qu'une dégénération fasciculaire commence par l'extrémité périphérique de cylindraxes, est loin d'indiquer qu'il s'agit d'une dégénération primitive fasciculaire, même lorsque les cellules d'origine ne présentent pas d'altérations apparentes, car il est possible qu'elles soient atteintes de troubles fonctionnels.

Thomas et Roux ont ingénieusement interprété ce phénomène; ils se demandent: « Si la régénération observée après la section du nerf n'est pas une fonction de la cellule normale, en un mot, si la cellule nerveuse ne se régénère pas constamment, se détruisant sans cesse par son extrémité périphérique, mais repoussant constamment aussi du centre vers la périphérie. » « Il deviendrait alors facile, ajoutent-ils, d'admettre que cette fonction de la cellule peut être suspendue sous certaines influences, sans que la cellule elle-même s'atrophie, ou avant qu'elle ne s'atrophie; ce que l'on désigne habituellement du terme vague de dégénération pourrait n'être, dans certains cas, qu'une absence de régénération. »

Ce n'est, à vrai dire, qu'une hypothèse; mais elle est intéressante en ce qu'elle généralise la question et substitue, au terme d'atrophie cellulaire, le terme d'insuffisance de la fonction cellulaire. Et, en effet, il ne me paraît pas douteux que dans l'évolution dystrophique de tel ou tel système anatomique, cette insuffisance fonctionnelle de la cellule précède pathogéniquement la dégénération de son prolongement.

Cette théorie, que j'ai soutenue en 1894, reprise par Jendrassik en 1897, se trouve d'ailleurs confirmée par ces faits de maladies familiales, dans lesquels certains des membres d'une même génération ne présentent qu'une atrophie simple, numérique et volumétrique des éléments nerveux, alors que leurs frères et sœurs sont atteints, en outre, de dégénérations fasciculaires plus ou moins marquées. Mais ici intervient encore la question de la pathogénie des conditions déterminantes de la dégénération et de la sclérose dans les affections familiales : ces différents points d'histologie pathologique se préciseront au cours de l'étude particulière que nous ferons de certains syndromes familiaux.

*
* *

Lois de la transmission des maladies nerveuses familiales

Dans le chapitre des maladies familiales, il est une partie que l'on ne peut envisager que dans une vue d'ensemble, c'est la partie étiologique, celle qui

concerne l'étude des causalités, du mode de développement, des lois de la transmission de ces affections.

Il semblerait logique de suivre ici l'ordre des faits et de considérer, en premier lieu, les causes premières de l'évolution vicieuse initiale qui crée, chez le premier ascendant, la déviation du type normal, et, en second lieu, les conditions et les modes de transmission de la maladie chez les descendants. Toutefois, comme la seconde partie de cette étude s'appuie sur des faits plus directs et plus objectifs, et comme elle est plus facile à mettre en lumière, nous envisagerons, tout d'abord, les conditions générales de l'hérédité qui président à la transmission des affections familiales.

Nous savons déjà que toutes les maladies héréditaires sont loin d'être familiales : est-il juste de dire que toutes les maladies familiales sont héréditaires?

L'hérédité saute aux yeux quand la maladie des descendants reproduit — souvent trait pour trait — l'affection des ascendants ; mais elle n'apparaît pas à première vue pour les cas initiaux de la famille morbide et pour les cas aberrants. Toutefois, nous montrerons que ces cas eux-mêmes sont le fait d'un trouble de développement toujours créé par des phénomènes d'hérédité. De la sorte, on peut dire que les maladies familiales sont toutes, et toujours, de nature héréditaire, en faisant cette remarque que l'hérédité dont elles découlent peut être analogue ou hétérologue.

Le degré de fixité ou de variabilité des espèces animales ou végétales est le résultat de la combinaison, dans leur complexité d'action infinie, des différentes lois qui régissent ces deux formes d'activité physiologique des êtres vivants : l'hérédité et l'adaptation. L'une de ces propriétés fondamentales des organismes, l'hérédité, tend à maintenir la forme des générations suivant le type spécifique et immuable de l'espèce; l'adaptation, dans son sens le plus général, tend perpétuellement à transformer ces formes sous la pression des influences extérieures, pour aboutir à modifier l'espèce et produire des variétés.

On connaît les grandes lois de ces propriétés fondamentales des êtres vivants: Suivant les expressions de Darwin, d'Haeckel, ce sont, en premier lieu, les *lois de l'hérédité conservatrice*, dont la plus générale est la loi de *l'hérédité ininterrompue ou continue*, qui se résume en ceci : que le *semblable enfante son semblable*. Elles peuvent être modifiées d'ailleurs par l'*hérédité alternante ou par l'hérédité atavique*.

Ce sont, en second lieu, les lois d'*hérédité progressive*; et ici l'adaptation se relie à l'hérédité, puisque l'organisme ne lègue pas seulement à sa descendance les propriétés reçues de ses ancêtres, mais aussi certaines particularités acquises pendant sa vie, dans sa période embryonnaire ou de constitution définitive. La formule générale qui exprime ce fait est la *loi d'hérédité adaptée ou acquise*, complétée par celle de l'*hérédité fixée ou constituée*, cette dernière

contenant cette idée, que les propriétés acquises par les individus d'une espèce — sous l'influence de conditions modificatrices — sont d'autant plus héréditaires que plus de générations ont subi l'influence des mêmes conditions.

Sous l'action combinée des lois d'hérédité et d'adaptation, prennent naissance des formes nouvelles dont les perpétuelles métamorphoses sont normalement guidées par la grande loi de la sélection naturelle, suivant laquelle les individus les mieux adaptés aux conditions du milieu extérieur sont les plus aptes à se développer, à vivre et à se reproduire.

Mais en outre, l'individu peut être soumis pendant sa vie à des conditions d'existence anormales, ou être atteint de processus morbides qui produiront chez lui des modifications transitoires ou définitives. Celles-ci n'entachent souvent qu'une minime partie de son organisme ; mais si elles sont d'ordre à avoir une répercussion sur ses organes générateurs, elles détermineront, chez le descendant, des modifications de développement bien plus profondes, définitives et différentes de celles acquises par l'ascendant. Les modifications de l'espèce, de cet ordre, échappent aux lois de l'hérédité progressive comme à celles de l'hérédité conservatrice ; ce sont les faits d'*hérédité morbide*, qu'il ne faut pas confondre avec les maladies héréditaires. Ils sont fréquents en pathologie nerveuse ; comme exemples : l'épilepsie chez les descendants d'alcooliques, les syndromes de Little d'origine congénitale, etc... et enfin nombre de faits rentrant dans le vaste cadre de la prédisposition aux affections nerveuses, lorsque cette prédisposition est due à une cause morbide accidentelle entachant les parents lors de la procréation. Ces troubles nerveux des descendants ne rappellent souvent en rien les accidents présentés par les ascendants ; ce sont des faits d'*hérédité hétéromorphe*, de sorte que l'on a pu dire, avec raison, que le caractère le plus apparent de l'hérédité morbide est la dissemblance, contrairement à l'hérédité normale dont le caractère fondamental est la ressemblance.

*
* *

Tenant le milieu entre l'hérédité physiologique et l'hérédité morbide, apparaissent les maladies familiales, qui prennent à l'hérédité physiologique son caractère essentiel, la ressemblance. L'acquisition de certaines propriétés, même anormales et sans relation naturelle avec les modifications du milieu extérieur, par plusieurs générations successives subissant des influences analogues ou convergentes, peut en effet, à un moment donné, avoir comme conséquence la création d'un type nouveau intégralement transmissible. Mais cette transformation, au lieu d'être physiologique, crée un type anormal, qui, loin de constituer une adaptation à de nouvelles conditions d'existence, relève de la dégénérescence ou de la monstruosité.

Dès lors, nous verrons réunies, dans la création et la transmission des affections familiales, au cours des générations, les lois de l'hérédité conservatrice et celles de l'hérédité progressive.

Le mode de transmission le plus naturel et le plus fréquent est le mode direct par *hérédité ininterrompue*, le plus souvent unilatérale, exceptionnellement bilatérale. Certaines affections ont paru, du moins jusqu'ici, ne se transmettre que suivant cette rigoureuse continuité : la chorée d'Huntington, la paraplégie spasmodique familiale. De la sorte, lorsqu'un membre d'une famille morbide reste indemne, sa descendance paraît être désormais à l'abri de l'affection. Par ailleurs, aussi fréquents sont les faits d'*hérédité intermittente ou alternante*, selon laquelle les descendants prennent les caractères morbides d'une génération plus ou moins lointaine.

D'autre part, la maladie d'un ascendant, transmise selon le mode ininterrompu ou discontinu à plusieurs membres d'une seconde génération, peut, dans les générations suivantes, n'atteindre que les neveux ou cousins de ces individus : c'est l'*hérédité collatérale*. Pour certaines affections, elle existe même d'une façon exclusive.

D'ailleurs, les cas dans lesquels les frères et sœurs d'une même famille présentent la même affection familiale, sans qu'on en trouve la trace chez les ascendants, et ceux qui concernent l'oncle et le neveu, sans qu'aucun aïeul ne fût atteint, sont également des faits d'*hérédité collatérale*. Le terme d'hérédité, pris dans une large acception, rappelle ainsi que l'origine de la maladie doit être recherchée dans la constitution vicieuse d'un germe fourni par l'un des ascendants. L'*hérédité collatérale* n'est, en réalité, qu'une *hérédité directe*, puisqu'en biologie il n'y a vraiment que des hérédités directes, mais avec la possibilité pour celles-ci de rester latentes dans une ou plusieurs générations intermédiaires.

Ces modes d'hérédité interrompue sont donc soumis à cette grande *loi d'hérédité latente* qu'ont lumineusement expliquée les expériences de Mendel. Sa puissance peut ne pas s'amortir avant qu'une immense série de générations ne se soit écoulée : et c'est à cette même loi que sont rattachés tous les phénomènes connus sous le nom d'*atavisme*.

Cette latence de l'hérédité des caractères anormaux suggère deux questions subséquentes : pourquoi la maladie ne frappe-t-elle pas, sans exception, tous les membres de la génération immédiatement suivante, et pourquoi atteint-elle les descendants de tels de ces membres qui avaient été épargnés ? L'étude que nous ferons plus loin des causalités multiples qui interviennent dans le développement des affections familiales, tentera de répondre à ces questions.

Mais il faut tenir compte, tout d'abord, de la soumission de certaines maladies ou simplement de certains faits familiaux aux *lois d'hérédité sexuelle* nor-

male. La physiologie de l'hérédité nous apprend qu'à côté des caractères sexuels primordiaux, il existe des caractères secondaires, transmis de pair avec les premiers, soit d'une façon directe, par le générateur du même sexe, soit, plus rarement, d'une façon indirecte, par le générateur de l'autre sexe, qui, ne possédant pas lui-même ces attributs, les tient de son ascendant d'une façon latente.

Or, parmi ces caractères sexuels secondaires, peuvent prendre place des anomalies se conduisant à leur égal. La pathologie de l'hérédité abonde en faits de cet ordre, dans lesquels une prédisposition morbide atteint exclusivement les garçons ou les filles d'une même famille. Certaines des maladies familiales, comme la maladie de Thomsen, le ptosis congénital, qui ne touchent que les individus mâles, obéissent d'une façon régulière à ces lois. D'autres s'y soumettent d'une façon irrégulière et différemment suivant les familles considérées, atteignant uniquement soit les garçons, soit les filles, au cours d'une série de générations.

La transmission de ces caractères anormaux aux individus d'un seul sexe se fait, soit directement par des générateurs du même sexe, soit indirectement par des générateurs de sexe différent, et naturellement, dans ce cas, suivant le mode alternant et collatéral. L'exemple le plus remarquable et le plus souvent cité de cette *hérédité collatérale exclusive homosexuelle par conducteurs exclusivement hélérosexuels* est l'hémophilie. En pathologie nerveuse, on trouve la démonstration également évidente de cette *hérédité matriarcale*, suivant l'expression d'Apert, dans l'atrophie papillaire familiale, où les hommes sont seuls atteints, et où les femmes, quoique toujours indemnes, sont seules à transmettre la maladie.

Toutes les lois précédentes qui, normalement, régissent la transmission des caractères légués, sont, suivant Darwin et Haeckel, les lois de l'hérédité conservatrice. Or, l'évolution générale des maladies familiales est encore soumise à un certain nombre des *lois de l'hérédité physiologique progressive* ou *hérédité des caractères acquis*.

Mais, tout d'abord, quelles sont les modifications organiques acquises qui peuvent se transmettre par voie d'hérédité? En pathologie nerveuse, il est, en vérité, exceptionnel que des altérations acquises par l'ascendant durant sa vie se reproduisent, chez le descendant, sous la même forme. Il existe bien des faits d'épilepsie chez les descendants d'alcooliques à manifestations convulsives; il existe bien des cas de tabes juvénile héréditaire chez les descendants de tabétiques (et encore ne s'agit-il, peut-être, dans ce dernier cas, que de méningomyélites postérieures d'origine syphilitique). Mais, dans ces faits, la même intoxication ou la même infection a frappé en même temps, et l'ascendant au cours de sa vie, et le descendant, soit dans le germe qui l'a créé, soit

dans sa période embryonnaire ou fœtale. Il ne s'agit donc pas de la transmission d'un caractère ; ce ne sont pas des cas d'affections familiales.

En réalité, il n'y a guère que l'expérience bien connue de Brown-Séquard — épilepsie expérimentale obtenue chez le cobaye par hémisection de la moelle ou section du sympathique et se reproduisant spontanément chez ses descendants — qui puisse démontrer, du moins d'une façon théorique, la possibilité de la transmission à la descendance d'un phénomène nerveux morbide acquis durant la vie.

Et l'on doit admettre, d'une façon générale, qu'il n'existe de transmissible au descendant, sous une forme similaire, que les modifications subies par l'ascendant durant sa vie embryonnaire, ou, tout au moins, sa vie fœtale. Encore faudra-t-il que ces propriétés acquises se soient fixées à l'état de caractères assez spécifiques pour qu'elles obéissent aux deux grandes lois d'*hérédité progressive* : loi d'*hérédité homochronique* et loi d'*hérédité homotopique*, exprimant que les variations acquises par un organisme au cours de sa vie embryonnaire ou extra-utérine, et transmises héréditairement à sa postérité, apparaîtront, chez les descendants, au même âge que chez l'ascendant, et dans la région même où elles siégeaient chez ce dernier.

La loi d'hérédité homotopique, ou loi d'hérédité dans les régions correspondantes du corps, n'est, pour ainsi dire, jamais en défaut dans les maladies familiales du système nerveux ; toutefois elle doit être comprise d'une façon assez large ; et l'on doit entendre par là que les affections frappent toujours, dans une même famille, le même système anatomo-fonctionnel. Sous l'influence des conditions secondaires que nous aurons à signaler, elles peuvent d'ailleurs atteindre ce système en des points différents. Nous verrons, par exemple, que la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse sont quelquefois transmises l'une et l'autre aux descendants d'une même génération par un générateur atteint de l'une ou de l'autre de ces affections ou d'un type intermédiaire ; en réalité, le caractère morbide transmis est la dystrophie cérébello-spinale familiale.

Les maladies nerveuses familiales obéissent encore, en général, à *la loi d'hérédité homochronique*, ou loi d'hérédité aux âges correspondants. Elles y font, néanmoins, plus d'exceptions qu'à la précédente, soit qu'une dégénérescence hâtive de la race rende plus précoce l'apparition des phénomènes morbides, soit que des conditions modificatrices nouvelles et convergentes accentuent, dans la dernière génération, l'intensité et la précocité du caractère légué. Et il est à noter que, malgré la grande complexité des causalités secondaires, il existe, dans leurs effets, un certain déterminisme ; on remarque, en particulier, un parallélisme manifeste entre les dérogations à la loi de l'homochronie et à celle de l'homotopie : pour prendre le même exemple

que précédemment, dans une famille de dystrophiques cérébello-spinaux, les spinaux, type Friedreich, sont toujours touchés d'une façon plus précoce que les cérébelleux, type Marie.

Nous voyons, de la sorte, que si les phénomènes d'hérédité morbide empruntent leurs fondements aux grandes lois de l'hérédité physiologique, ils sont loin de leur obéir avec constance et avec rigueur. C'est que, parmi les caractères morbides acquis, considérés selon leur puissance héréditaire, il existe une échelle infinie de degrés. Les uns ne sont transmis qu'à la génération suivante et avortent dans leur évolution phylogénique; les autres prennent rang de caractères spécifiques ; et pour chacun d'eux, cette puissance de transmission varie considérablement suivant les cas.

Dans cette combinaison perpétuelle des forces de l'hérédité conservatrice et de l'hérédité progressive concourant à déterminer des formes nouvelles des organismes, interviennent constamment deux grands facteurs antagonistes symbolisés par les expressions de *loi de l'hérédité fixée* et de *loi de l'hérédité mêlée ou bilatérale.*

La *loi de l'hérédité fixée ou constituée* exprime que les propriétés acquises sont d'autant plus sûrement transmissibles à travers la série successive des générations, que ces générations elles-mêmes ont plus longtemps subi l'influence des mêmes causes modificatrices.

La *loi d'hérédité mêlée ou bilatérale* n'est que l'expression de ce fait banal que tout organisme engendré par génération sexuée, peut recevoir, de chacun de ses générateurs, des caractères particuliers. Mais il faut ajouter que, tandis que certains caractères de race s'associent chez le descendant pour contribuer une hybridité ou un métissage, il en est d'autres qui ne se transmettent jamais que dans leur intégrité. Presque toujours ils n'atteignent qu'une partie seulement des membres d'une même génération, et même ils sautent quelquefois une génération avant de reparaître ; mais toujours ils se reproduisent dans leur forme intégrale et ne se manifestent jamais selon des types intermédiaires. Les expériences de Mendel[1] ont démontré et légiféré ces faits ; et l'on sait avec quelle remarquable précision, vraiment mathématique, s'établit, au cours des générations des races qu'il a fait naître expérimentalement, le rapport des propriétés originelles des premiers générateurs. C'est justement qu'on a donné le nom de *caractères mendéliens* aux caractères qui sont soumis aux règles de transmission édictées par Mendel : quand on croise deux variétés de même espèce, différentes entre elles par des caractères qui s'opposent, les hybrides de première génération présentent tous celui des caractères qui est dominant ; mais le caractère dominé n'a pas disparu, il reste latent et

1. Voir Apert, *loco citato.*

reparaît, dans son intégrité, chez certains des descendants des générations suivantes.

Or, Cuénot a établi, suivant la même méthode expérimentale, que les lois de l'*hérédité mendélienne* peuvent également s'appliquer à certains caractères pathologiques familiaux des races animales. Et en examinant le mode de transmission des maladies familiales chez l'homme, nous retrouvons la trace évidente de ces lois, qui seules éclairent certaines particularités de leur évolution et de leur transmission héréditaire. Il est assez remarquable, en effet, que ceux des descendants, qui sont atteints des caractères morbides d'un ascendant, les présentent, en règle générale, dans leur totalité et dans leur intégrité ; autrement dit, les membres d'une même famille tarée, ou sont réellement indemnes, ou sont nettement et complètement atteints. De même, si après s'être éteinte au cours de plusieurs générations, la maladie reparaît inopinément, c'est encore avec l'intégrité de ses caractères ; et ceci explique aussi pourquoi les cas aberrants, les cas initiaux, se présentent d'emblée avec une intensité de manifestations égalant celle des cas qui terminent une longue lignée. D'ailleurs, ces particularités propres aux maladies familiales les distinguent encore des tempéraments et des diathèses familiales, dans la transmission héréditaire desquels, le passage d'un type à un autre, d'intensité et d'aspect différents du précédent, et d'autre part la substitution ou l'hybridité sont au contraire des faits extrêmement fréquents.

Pour qu'elles puissent se soumettre complètement aux lois de l'hérédité mendélienne, il faudrait que les affections familiales, définitivement fixées, devinssent de véritables caractères de races. Mais il n'en est jamais ainsi. Tout au plus, certaines affections, comme la chorée chronique héréditaire, l'hérédo-ataxie cérébelleuse, où les symptômes ne se manifestent qu'à un âge relativement avancé de la vie, se rapprochent quelquefois de cette fixité en atteignant successivement jusqu'à cinq et six générations connues. Un facteur souvent invoqué comme cause de la persistance héréditaire des diverses particularités morbides est la *consanguinité* ; en réalité, on l'observe beaucoup moins souvent dans l'étiologie des maladies nerveuses familiales, que dans celle des malformations familiales. On peut cependant retrouver l'influence de cette consanguinité dans certaines affections, qui, comme l'*idiotie amaurotique familiale*, atteignent presque uniquement une même race, et dont les cas aberrants réalisent sans doute un retour à une variété atavique, déterminé par un croisement favorable.

*
* *

Variétés mal adaptées aux conditions de la vie, les maladies familiales

ont donc une tendance générale à s'éteindre, sous l'influence des lois de la sélection naturelle. Certaines de ces lois sont bien connues et ont été depuis longtemps mises en relief par Darwin.

Rappelons tout d'abord ces deux notions convergentes : d'une part, dans le croisement de deux individus, dont l'un représente une forme modifiée de l'espèce et l'autre le type normal, la tendance des produits sera de se conformer au type normal, lorsque la forme modifiée ne constitue pas une adaptation physiologique à des conditions nouvelles de vie; d'autre part, dans le croisement de deux variétés de l'espèce, comportant l'une et l'autre, dans l'un de leurs caractères, une variation de la forme spécifique, de sens différent, les produits ont encore tendance à revenir à la forme spécifique initiale. L'hérédité bilatérale suffirait donc à elle seule à provoquer l'extinction des affections familiales, puisque les modifications de l'organisme qu'elles représentent ne sont pas le fait d'une adaptation à de nouvelles conditions de l'existence.

Mais l'impossibilité de reproduction qui entache nombre d'individus atteints d'affections familiales, du fait même de la maladie ou par suite de conditions secondaires, est une cause plus puissante encore de l'extinction naturelle de ces affections. Et par là, les maladies familiales se relient à la *dégénérescence* dont le principe stigmate est la stérilité. Elles font même partie du grand cadre de la dégénérescence, si l'on entend par dégénérescence la « tendance anormale à la variation de la descendance, qui, au lieu de retourner au type ancestral, et sans résulter d'un changement dans l'adaptation au milieu, devient, au contraire, de moins en moins capable de s'adapter et de réagir contre les influences du milieu, d'une manière propre à assurer l'évolution normale de l'espèce ».

Mais elles s'écartent de la dégénérescence, au sens où on l'entend généralement en pathologie humaine, d'une part, parce que le dégénéré ne donne pas naissance, d'ordinaire, à des êtres qui lui ressemblent, la dégénérescence étant la dissolution même de l'hérédité, d'autre part, parce qu'on ne trouve, en vérité, que fort peu de stigmates généraux de dégénérescence associés au processus principal des maladies familiales, contrairement à ce que l'on observe chez les névropathes par simple prédisposition héréditaire, les épileptiques, par exemple.

En somme, c'est justement parce que la dégénérescence n'est pas très accentuée dans les maladies familiales que les affections peuvent se transmettre héréditairement sous la même forme et pendant plusieurs générations. Avec l'accroissement de la dégénérescence survient l'extinction de la variété anormale.

On voit que le caractère « familial » des affections déterminées par

l'hérédité est fondé sur un ensemble de conditions élémentaires dont aucune n'apparaît comme absolue, ni comme suffisamment caractéristique à elle seule. Pour être telle, une maladie doit donc réunir au moins plusieurs de ces conditions fondamentales, et elle sera d'autant plus familiale qu'elle obéira à un plus grand nombre de lois de l'hérédité progressive.

De la sorte, il est évident que dans l'échelle des malformations et des troubles organiques transmis héréditairement, il existe une série ininterrompue allant des modifications organiques les plus profondément constituées, jusqu'aux troubles les plus légers apportés dans le développement et qui ne sont, en réalité, que des états de faiblesse fonctionnelle. Si minimes qu'ils soient, on ne saurait dénier à ces états de faiblesse fonctionnelle le nom de *familiaux* s'ils présentent les caractères généraux d'hérédité que nous avons énumérés. Mais, en réalité, ces états de faiblesse, de prédisposition familiale, ne se manifesteront que sous l'influence d'une cause adjuvante qui les mettra en valeur, et, à la maladie qui en résultera, on ne saurait donner le nom de familiale.

D'ailleurs, en fait, de l'étude des névropathies héréditaires, se dégage cette règle importante et générale : *une maladie est d'autant plus familiale, c'est-à-dire d'autant plus conforme aux lois d'hérédité progressive, que les modifications anormales de l'appareil nerveux, qui constituent son substratum, sont plus profondes et plus étendues.*

Ne sont donc réellement familiales que les affections du système nerveux correspondant à de graves altérations anatomiques. Les névroses, les psychoses, tout en prenant parfois un certain cachet hérédo-familial, n'offrent guère, d'une façon générale, cette similitude, cette homochronie, cette progressivité inéluctable que l'on observe, par exemple, dans les dystrophies cérébello-médullaires ou dans l'idiotie amaurotique.

*
* *

Pathogénie et physio-pathologie des maladies nerveuses familiales

Dans la partie précédente de ce chapitre, partie étiologique, nous avons cherché à établir à quelles lois sont soumises les maladies familiales, dans leur évolution phylogénique. Il nous reste à envisager leur pathogénie générale, et nous étudierons successivement : 1° les causalités premières de la création de ces formes anormales du développement de l'organisme; 2° les conditions essentielles et originelles de leur transmission héréditaire ; 3° la

nature et le mécanisme physio-pathologique des altérations dystrophiques qui constituent leur substratum, tant au moment où elles se constituent qu'à l'époque où elles apparaissent.

L'hérédité ne crée rien ; elle se limite à la transmission aux descendants des caractères acquis ou spécifiques des ascendants ; il faut donc, tout d'abord, rechercher comment peuvent se fixer, chez un individu d'une première génération, des propriétés anormales présentant les caractères d'une maladie familiale.

Le premier ascendant qui transmet à une série de générations son affection familiale a toujours acquis cette affection par hérédité, car il n'y a que les propriétés héréditairement acquises qui puissent se transmettre d'une façon homologue. Mais, naturellement, cette hérédité est hétérologue : ce qui lui a été transmis, ce n'est point un caractère héréditaire spécifique, puisque ses générateurs étaient eux-mêmes indemnes de la maladie, mais une aptitude spéciale à l'éclosion d'une propriété morbide qui s'est développée chez lui sous l'influence de conditions diverses.

L'origine de cette prédisposition morbide est évidemment complexe, et il est impossible d'établir la part de l'hérédité morbide des générateurs eux-mêmes et celle des causes pathogènes acquises par ceux-ci pendant leur vie. Ce qui est certain, c'est que les causes morbides intervenant au moment de la génération, c'est-à-dire au moment où le plasma germinatif d'un générateur va s'associer à celui de l'autre générateur (influence de l'intoxication alcoolique, morphinique de l'un ou de l'autre générateur pendant la conception), ou pendant la période où les cellules germinatives se multiplient (influence des toxi-infections maternelles sur le développement du fœtus), auront une tendance toute particulière à modifier la structure du produit. De plus, si l'on accepte, dans ses grandes lignes, la théorie de Weissmann, on comprendra, qu'intervenant sur l'embryon au moment où son plasma germinatif, issu directement de celui de ses générateurs, se constitue et se différencie en cellules génératrices, les conditions pathogènes maternelles, transmises au fœtus par la voie placentaire, auront également tendance à modifier la structure de ces cellules, et, par suite, à influencer dès ce moment le développement futur du descendant du produit utérin, descendant de deuxième génération. Les phénomènes présentés par ce dernier seront donc héréditaires, mais d'une hérédité qui pourra paraître discontinue, si l'embryon utérin a été plus touché dans ses cellules germinatrices (plasma germinatif) que dans son organisme général (soma).

Ces hypothèses ont reçu, de part et d'autre, la confirmation clinique ou expérimentale. Charrin a mis en relief le rôle que jouent les substances solubles de tout ordre, organiques et inorganiques, exogènes ou endogènes,

spécifiques ou non, dans le mécanisme des influences exercées par les maladies des générateurs sur le développement des rejetons. Plus particulièrement, il a montré la possibilité de la reproduction d'une lésion viscérale acquise pendant sa vie, par la mère, dans le viscère homologue du produit fœtal. L'existence de synergies, à la fois physiologiques et pathologiques, reliant les organes maternels et fœtaux est actuellement démontrée ; et certaines notions nouvelles permettent même de voir, d'une façon plus objective, dans l'influence des cytolysines et cytotoxines, ce lien mystérieux qui rattache entre eux les organes homologues de la mère et du rejeton. C'est ainsi que Charrin et Delamarre, injectant aux parents certaines cytotoxines, obtenues avec des extraits organiques, ont pu léser d'une manière élective tel ou tel organisme du fœtus.

On ne peut donc nier qu'en dernière analyse on trouve les intoxications et les infections comme cause initiale des dystrophies qui aboutissent aux maladies familiales ; mais la sélection qui s'opère dans les caractères morbides héréditaires au cours de leurs transmissions successives donne, à ceux qui persistent, comme des caractères anormaux de la race, un cachet de systématisation qui manque dans les autres.

*
* *

Comment ce caractère héréditairement acquis par un premier ascendant peut-il se transmettre, selon les différents modes que nous avons étudiés, aux descendants des générations successives?

Nous touchons ici aux grands problèmes généraux de l'hérédité qui sont de savoir :

1° Comment des cellules génératrices sont influencées par des modifications anormales survenues dans les différents appareils de l'organisme;

2° Quel est le mécanisme de la transmission au descendant des modifications spécifiques de la substance génératrice des ascendants, en rapport avec ces caractères.

Nous n'avons pas ici à aborder la discussion des nombreuses théories édifiées sur la nature et le mécanisme de transmission des éléments spécifiques des cellules génératrices, et qui, pour un grand nombre d'entre elles, sont plutôt des hypothèses métaphysiques que des théories biologiques. Qu'il nous suffise de savoir que, si certains naturalistes ont nié la transmission des caractères acquis, l'existence du phénomène de l'hérédité morbide, homologue ou hétérologue, ne supporte aucun doute pour les pathologistes.

Si, pour l'hérédité physiologique, on accepte d'une façon générale la théorie de Weissmann ou de la continuité « du plasma primitif », les causes

de l'hérédité morbide doivent être recherchées non seulement, avec Weissmann, dans la réapparition de certaines propriétés du plasma germinatif d'ascendants éloignés, mais encore avec Weigert, Martius, dans des variations accidentelles de ce plasma germinatif. Pour prendre les expressions de Weissmann, ce plasma primitif est, en effet, lui-même influencé par les variations du soma, le second réagissant sur le premier, par suite de la corrélation intime qui existe entre toutes les parties de l'organisme, et qui fait que des modifications suffisamment intenses et profondes des organes d'un individu, retentissent sur ses cellules génératrices.

Cette réaction de tout l'organisme sur les cellules génératrices se comprend facilement quand il s'agit de modifications banales, engendrées dans celles-ci par la toxicité des humeurs, mais il est évidemment plus difficile de se rendre compte de l'influence que peuvent avoir sur les cellules génératrices des troubles morbides survenus dans des organes ne paraissant plus avoir de relation physiologique avec l'appareil générateur.

Cette réaction des différentes parties de l'organisme se comprend néanmoins si l'on considère l'être vivant comme étant déterminé, centré en quelque sorte, par le plasma germinatif qui se trouve contenu dans ses cellules génératrices et qui se perpétue dans les descendants des générations successives. En effet, selon cette manière de voir, tous les éléments cellulaires, qui composent l'organisme et qui se sont différenciés au cours de l'ontogénie, en vue de fonctions différentes, ont gardé de leur origine première (plasma germinatif des générateurs) une partie des propriétés générales de la cellule germinatrice qui leur a donné naissance, propriétés latentes, qui peuvent néanmoins se mettre en rapport avec les propriétés homologues des cellules génératrices de cet organisme et en modifier les caractères spécifiques. On conçoit dès lors comment toute maladie, provoquant un ensemble de réactions dans une partie de l'organisme, peut avoir sa répercussion sur les éléments générateurs.

*
* *

Mais on doit aussi se demander comment est constituée, d'une façon générale, la tare héréditaire que porte l'individu qui naît en puissance d'une maladie familiale. Consiste-t-elle en une altération congénitale ou en une prédisposition morbide? Et, d'ailleurs, qu'est-ce que la prédisposition? comment faut-il la comprendre : malformation constitutive? trouble du métabolisme cellulaire?

Pour les maladies qui sont, non pas une propriété de l'organisme, mais un processus accidentel produit par la réaction de celui-ci vis-à-vis d'une cause morbide, la tare héréditaire n'intervient que comme une prédisposition,

comme un risque à contracter ces maladies. Quelque importante que soit cette prédisposition héréditaire, la nature du processus est soumise à la cause déterminante.

Or, pour les maladies nerveuses familiales, on ne saurait invoquer de causes exogènes; la nature même de leurs altérations permet de les considérer comme le résultat d'un processus endogène, congénital. Ces dégénérescences systématiques révèlent, en effet, l'existence d'une dystrophie progressive, apparaissant comme l'effet direct et nécessaire d'un trouble du développement d'une partie de l'appareil nerveux, et systématisée suivant une déterminante familiale.

Un certain nombre d'affections familiales du système nerveux ont pour substratum une véritable malformation congénitale, constituée dès la naissance sous sa forme définitive et résultant d'un développement anormal du système nerveux; ainsi certains ptosis familiaux relèvent de l'absence ou d'une anomalie de développement du muscle releveur de la paupière; et nombre de sujets atteints d'hérédo-ataxie cérébelleuse présentent une agénésie de leur système cérébelleux.

D'ailleurs, de telles malformations congénitales ne se manifestent souvent que tardivement, comme dans le dernier de ces exemples, et seulement lorsque le processus dystrophique qui s'y ajoute, et qui constitue la maladie familiale proprement dite, a pris un développement suffisant. Il est, en effet, à remarquer que malformations et maladies familiales s'associent fréquemment, et que, en réalité, il est souvent difficile de séparer ces deux termes, puisque l'agénésie congénitale peut se doubler d'un processus dystrophique qui ne fait qu'accentuer son anomalie, parfois même sans y ajouter de lésions d'un type nouveau. Il faut cependant réserver la dénomination de maladies familiales aux processus dystrophiques héréditaires évoluant encore après la naissance.

Cette dystrophie a été diversement considérée. Selon la *théorie énergétique*, le trouble initial, apporté par l'hérédité dans le développement des éléments, consiste non pas en des altérations structurales, mais en des modifications énergétiques des éléments cellulaires dont la fonction d'assimilation serait, de ce fait, altérée. La *doctrine histo-physiologique* place la déterminante spécifique de la maladie familiale dans un état anormal de certains systèmes histologiques, état constitué dès la phase primordiale de leur développement pendant la période embryonnaire.

En vérité, ces doctrines ne sont pas fondamentalement opposées, et toutes deux expriment de façons différentes qu'il existe, pour certains systèmes anatomo-fonctionnels de l'appareil nerveux, une constitution anormale, héréditaire, qui les prédispose à une transformation régressive, se manifestant cliniquement à telle ou telle époque de l'évolution de l'organisme.

*
* *

Enfin, un dernier problème se pose : celui de savoir quel est encore le mécanisme intime de cette transformation régressive, de cette dystrophie qui constitue le substratum des maladies nerveuses familiales? Nous connaissons le fait brutal : un des systèmes anatomo-fonctionnels de l'appareil nerveux ou de l'appareil de relation, est, à la naissance, ou normal en apparence, ou déjà manifestement taré. Il continue son développement et fonctionne normalement ou anormalement pendant une certaine période de la vie. Puis il déchoit progressivement, alors que les systèmes connexes et tout le reste de l'économie continuent leur fonctionnement régulier.

Or, il existe dans l'organisme des exemples physiologiques de l'involution précoce de certains organes, ceux-ci subissant à un âge donné une atrophie fonctionnelle et anatomique. Et l'idée peut venir à l'esprit de considérer la transformation régressive de tel système, qui fait le fondement de la maladie familiale, comme un phénomène d'involution prématurée, de vieillesse localisée, précoce et discordante.

Toutefois, cette façon de voir ne résiste pas à un examen plus approfondi. Et tant pour leurs manifestations cliniques que pour leurs lésions anatomiques, on ne peut prétendre que les maladies nerveuses familiales soient le fait d'une simple régression sénile, normale dans sa nature, mais se produisant avant l'âge sur certains systèmes constitutionnellement mal développés.

D'une part, en effet, il est très contestable que les cellules nerveuses subissent physiologiquement une involution régressive et fatale, du seul fait de la vieillesse de l'individu. « La cellule nerveuse, a dit Bizzozero, est une cellule perpétuelle » ; et il y a de sérieux arguments pour soutenir cette opinion que l'atrophie des cellules nerveuses, que l'on observe chez certains vieillards, n'est point un phénomène d'involution physiologique, mais le résultat des multiples intoxications ayant frappé ces éléments au cours de l'existence.

D'autre part, les altérations du système nerveux sénile sont elles-mêmes bien différentes des lésions des affections familiales. Beaucoup d'entre elles sont déterminées par des altérations vasculaires, qui sont absentes dans ces dernières. L'atrophie cellulaire sénile n'atteint jamais, et sur aucun système, à ce degré de disparition progressive et parfois totale de certains groupes d'éléments, que l'on observe dans les affections familiales. Le pigment jaune, dont la présence est le fait le plus constant de la sénilité des éléments nerveux, se trouve bien plus rarement, et en quantité moindre, lorsqu'il existe, dans les cellules cependant plus atrophiées des systèmes atteints d'affections familiales. Et en dehors des scléroses « péri » et « paravasculaires » du système

nerveux sénile, la névroglie n'y atteint jamais ce degré de prolifération qui se rencontre dans nombre d'affections familiales de l'axe cérébro-spinal ; bien au contraire, les cellules névrogliques des vieillards ont paru à certains auteurs (Brunacci et Cerletti) être plutôt à l'état de repos, à l'état régressif, qu'à l'état de prolifération [1].

S'il ne peut être identifié avec la sénilité nerveuse, le mécanisme de cette disparition, isolée, prématurée d'un système anatomo-fonctionnel reste assez obscur.

Existe-t-il dans chaque cellule, une certaine dose d'énergie qui s'épuise peu à peu jusqu'à disparaître entièrement? Quel que soit le degré de connaissance où l'énergétique nous ait amenés, il paraît bien qu'il y a là une conception vague et surtout philosophique. En tout cas, pour nous, médecins, elle n'explique rien, tant que le mot d'énergie ne représente pas quelque chose de tangible et de défini.

Je ne veux pas m'appesantir davantage sur cette hypothèse, qui invoque l'empoisonnement de la cellule nerveuse par suite de modifications de son milieu intérieur, dues à la production, par exemple, d'une cytolysine spéciale ; jusqu'ici elle n'est basée sur aucun fait démonstratif.

La théorie d'Edinger me paraît se rapprocher davantage de la vérité en admettant que, d'une façon générale, la plupart des maladies chroniques du système nerveux seraient dues au non-remplacement dans les neurones des matériaux usés pendant la fonction, d'où destruction de l'équilibre existant normalement entre les divers tissus du système et prolifération de la névroglie qui tend à prendre la place des éléments nerveux affaiblis. Toutefois, Edinger me semble attribuer trop d'importance à cette condition étiologique de « l'usure fonctionnelle », selon laquelle les troubles apparaîtraient dans les systèmes ayant le plus travaillé, au cours de la vie de l'individu. Cette théorie n'explique point, en effet, ces deux grandes lois des maladies vraiment familiales : l'homotopie et l'homochronie.

Bing appuie cette manière de voir, en ce qui concerne le mécanisme même de l'atrophie cellulaire, mais en y ajoutant cette notion qu'il existe congénitalement une insuffisance, une méiopragie de certains systèmes où, la réparation des éléments ne se faisant pas parallèlement à l'usure physiologique, apparaissent à une certaine époque de la vie l'atrophie et la sclérose. Et il prend en particulier comme exemples les maladies qui s'éveillent au moment de la formation de l'individu, comme la maladie de Friedreich ou la paralysie spastique familiale, c'est-à-dire au moment où le fonctionnement plus intense de certaines parties de l'organisme demande une réparation physiologique

1. Léri. Le cerveau sénile (*Rapport au Congrès de Lille*, 1906.)

plus rapide des éléments nerveux qui président à ce fonctionnement. On peut même se demander si l'insuffisance numérique, qui paraît exister dès la naissance dans certains systèmes anatomo-fonctionnels, n'est pas une des raisons du surmenage auquel serait soumis « l'effectif réduit » des éléments nerveux?

Cette usure fonctionnelle, physiologique, de certains systèmes méiopragiques ne me paraît pas niable. Toutefois, elle n'est pas la cause unique et univoque de la dystrophie des éléments nerveux et la théorie d'Edinger-Bing doit être, à ce point de vue, considérablement élargie.

Je disais plus haut que la sénilité des éléments nerveux était aujourd'hui bien moins considérée comme le fait d'une régression physiologique, que comme le résultat des multiples intoxications et infections qui, au cours de l'existence, ont atteint les éléments nerveux, sans se traduire au moment même de leur intervention par des manifestations apparentes. Or, on ne saurait nier que bien des maladies familiales de l'appareil nerveux ont été plus ou moins directement influencées par les conditions nocives survenues pendant la vie. Et pour celles mêmes qui ne paraissent pas avoir été soumises à l'action favorisante d'une toxi-infection ou d'une intoxication déterminées, il est de toute vraisemblance que les multiples facteurs morbides de la vie post-conceptionnelle ne sont pas sans exercer leur faisceau d'influences sur l'éclosion, l'évolution, et peut-être même, dans une certaine mesure, sur la distribution des altérations dystrophiques d'un système congénitalement taré.

Enfin, n'est-on pas aujourd'hui en droit de penser que l'évolution même de l'individu jette, dans sa circulation humorale, à certaines périodes de sa vie, des substances qui seront toxiques pour ses cellules nerveuses, par exemple de ces cytolysines dont la connaissance est à peine ébauchée. Je fais allusion aux sécrétions internes, à celles, par exemple, qui sont liées au développement du système génital, et dont l'influence sur tout le reste de l'économie est telle que la puberté, la castration, amènent une véritable révolution dans l'organisme. Or, n'est-ce pas souvent au moment de la puberté que se manifestent surtout les maladies familiales du système nerveux? D'ailleurs, quel que puisse être le rôle des glandes internes dans le mécanisme de ces dystrophies, l'hérédité n'en reste pas moins la condition essentielle et primordiale, comme dans ces cas de gigantisme familial, où les troubles des fonctions hypophysaires, héréditairement acquis, sont la condition pathogénique des modifications apportées dans le développement squelettique.

Il résulte de ces différentes considérations qu'on ne saurait prendre à la lettre cette notion primordiale selon laquelle les maladies familiales du système nerveux sont créées et déterminées par les troubles apportés par l'hérédité morbide dans le développement de l'organisme, et indépendamment des

influences post-conceptionnelles. Ce qu'il faut dire, c'est que le trouble initial, survenu dans le développement de l'appareil nerveux, est la condition essentielle, nécessaire à l'éclosion de ces maladies. Dans un certain nombre de cas, ce trouble est d'emblée assez accentué pour que le système touché apparaisse comme insuffisant dès le début de la vie. Dans d'autres cas, il apparaît comme un état de faiblesse fonctionnelle tel, que, du seul fait de son fonctionnement, ou sous la simple influence des phénomènes d'évolution physiologique de l'organisme (puberté), le système méiopragique subit une transformation régressive de ses éléments. Enfin, pour une dernière catégorie de faits, les phénomènes morbides survenus dans l'organisme, avant ou après la naissance, interviennent comme des conditions pathogéniques secondaires, exerçant leur influence, soit sur l'éclosion de la maladie qui peut-être n'était pas inéluctable (cas isolés, aberrants, apparaissant dans une génération de plusieurs membres), soit sur sa physionomie anatomique et clinique.

C'est pourquoi il me paraît nécessaire d'adopter, pour définir les altérations qui constituent le substratum des maladies familiales, une dénomination qui ne se limite pas à l'énoncé de l'une ou l'autre de ces conditions de leur mécanisme pathogénique. Pour interpréter le trouble de développement initial qui leur donne naissance, Gowers avait créé le terme d' « abiotrophy », ou « maladies abiotrophiques ». Pour indiquer que les multiples conditions physiologiques ou morbides, apparaissant au cours de l'évolution d'un organisme, interviennent dans la genèse des altérations qui frappent certains systèmes constitutionnellement méiopragiques, je propose d'adopter, pour définir ces affections suivant une désignation pathogénique, le terme très général de : *sénescence physiologique prématurée de certains systèmes anatomo-fonctionnels.*

Ce terme de sénescence prématurée exprime le fait que certains systèmes, héréditairement mal constitués, vieillissent plus vite que le reste de l'organisme, sous l'influence des différentes causes du vieillissement et subissent une régression atrophique. D'autre part, comme elle ne résulte pas d'une dégénérescence acquise, mais d'une dégénérescence originelle, innée, chez l'individu, cette sénescence prématurée est « physiologique », par rapport à cet individu.

D'ailleurs, je ne crois pas que cette « sénescence prématurée » soit limitée au groupe des maladies familiales du système nerveux, ni même à celui des maladies familiales ou héréditaires, envisagées dans leur ensemble. J'ai la conviction qu'elle est le facteur pathogénique essentiel de la création d'affections qui ne sont, pour ainsi dire, jamais familiales ou qui ne le sont que très rarement, telles : la sclérose latérale amyotrophique, l'atrophie musculaire progressive type Aran-Duchenne, et qu'elle constitue un grand processus morbide qui mérite de prendre place à côté des deux processus d'intoxication et d'infection qui dominent de nos jours la pathologie médicale.

Ainsi comprise, la « sénescence prématurée », systématisée à certains départements de l'appareil nerveux, s'étend à nombre d'affections nerveuses dans lesquelles un état méiopragique constitutionnel des systèmes atteints apparaît comme la cause primordiale des altérations. Toutefois, ce n'est que dans les maladies familiales qu'elle est véritablement « physiologique », c'est-à-dire qu'elle est capable d'accomplir toute son évolution sous la seule influence des conditions physiologiques de la vie de l'individu.

*
* *

Classification des maladies nerveuses familiales

Le cadre de ces maladies familiales du système nerveux est déjà très étendu ; et nous avons dit plus haut qu'on ne saurait refuser à aucun syndrome anatomo-clinique la dénomination de « familial », s'il se présente avec l'ensemble des caractères précédemment établis. Mais nous avons fait aussi cette remarque, que le caractère familial des névropathies est en relation directe avec l'intensité de leurs lésions anatomiques ; et il en découle que, en pratique, il n'est guère de faits de psychoses, et encore moins de cas de névroses, qui puissent être réellement compris dans les syndromes familiaux. Pour les névropathies de cet ordre, le caractère familial n'est donc qu'accidentel et fortuit.

D'autre part, on ne peut encore, à mon avis, considérer comme des maladies familiales ces affections nerveuses, comme la sclérose latérale amyotrophique, la syringomyélie, la sclérose en plaques, etc., dont quelques cas exceptionnels ont paru être sous la dépendance d'une hérédité homomorphe. Ces faits, pris en particulier, peuvent être des cas familiaux ; mais les maladies dont ils font partie — ou dont ils ont peut-être seulement emprunté les caractères symptomatiques — ne sont pas elles-mêmes des maladies familiales, car des faits d'exception ne sauraient servir de base à une classification rationnelle.

Pour ces raisons, la classification, d'ailleurs provisoire, qui termine le remarquable rapport de Massalongo au congrès de Rome de 1908, me paraît beaucoup trop large ; et d'ailleurs, à la « classification clinico-anatomique » qu'il présente, je préfère une classification physio-pathologique des maladies familiales du système nerveux.

Actuellement encore, leur classement n'est pas exempt de grandes difficultés. Nous verrons, en effet, au cours de l'étude particulière que nous ferons des maladies familiales de l'appareil moteur et des systèmes de l'équilibre et du tonus, qu'il est impossible d'établir une distinction tranchée entre les diffé-

rents syndromes familiaux qui, successivement, ont été présentés comme des maladies familiales distinctes. Pour éviter cette subdivision à l'excès, il est nécessaire de réunir en des groupes synthétiques les syndromes anatomo-cliniques qui ressortissent au même système anatomo-fonctionnel. Encore verra-t-on souvent des syndromes complexes prendre à plusieurs de ces groupes morbides quelques-unes de leurs manifestations symptomatiques.

Sur quelles données faut-il donc établir ce groupement et ce classement des maladies familiales? Devons-nous nous baser sur la répartition des lésions anatomiques? Or, une telle classification risquerait d'être fondée sur des bases incertaines. En effet, nous sommes loin, pour la plupart de ces affections, de pouvoir déterminer exactement, en présence de leurs manifestations symptomatiques, quel est le siège et l'étendue des altérations anatomiques. De plus, il est fréquent de constater, chez les divers membres de certaines familles morbides, des dissemblances assez notables dans la répartition des lésions sur les différents neurones d'un même système fonctionnel, et sur les éléments cellulaires ou fasciculaires de chacun des groupes de neurones.

En vérité, ce qui constitue la constante caractéristique d'un type morbide familial, c'est l'existence *d'un trouble progressivement croissant des fonctions d'un même système physiologique*. Ce système fonctionnel peut être intéressé dans l'une ou l'autre de ses parties, différemment dans chaque famille et même chez chacun de leurs membres, et quelquefois aussi selon les phases de l'évolution de la maladie ; mais toujours les manifestations symptomatiques appartiennent aux mêmes fonctions, et le trouble apporté dans celles-ci est la marque d'identité de la maladie. C'est pourquoi il nous semble préférable de classer les affections familiales suivant le système fonctionnel dont elles expriment la transformation régressive, la sénescence prématurée physiologique, plutôt que selon la répartition des lésions dans les éléments anatomiques du système nerveux.

Et d'ailleurs, en présence d'un cas particulier, il sera bon d'avoir toujours à l'esprit ces notions qui ressortiront des chapitres suivants : à savoir que, en matière d'affections familiales, il n'existe, à proprement parler, ni « formes normales », ni « formes anormales », ou « frustes » ; que les grands syndromes familiaux, décrits par les auteurs et auxquels le nom de ceux-ci doit rester attaché, sont, en réalité, plus schématiques que réels ; qu'il ne faut donc pas vouloir faire rentrer avec peine, dans tel ou tel des types principaux, tel cas particulier, s'il n'en présente pas tous les caractères ; et qu'il y a lieu de définir chacun des types morbides familiaux par le complexus physio-pathologique qu'il représente.

Les types schématiques, primitivement décrits, ne seront plus, de la sorte, considérés comme des entités morbides séparées, mais comme les types

principaux du vaste groupe morbide des maladies familiales. De la sorte, ils en jalonneront les grandes divisions, basées sur une classification physio-pathologique, et dans lesquelles ou même entre lesquelles viendront se ranger toutes les formes de maladies familiales, toutes les variétés dégénérées du type normal de l'appareil nerveux et de l'appareil de relation, quelle que soit leur complexité. Ainsi conçues, les grandes lignes du cadre des syndromes familiaux de l'appareil nerveux et des appareils connexes de la vie de la relation peuvent être ainsi tracées :

A. **Affections de l'appareil de l'équilibre et du tonus :**

1° Syndrome de l'appareil de l'équilibre et de la synergie musculaire : hérédo-ataxie cérébelleuse ou syndrome de P. Marie;

2° Syndrome de l'appareil de l'équilibre et du tonus : syndrome cérébello-spinal ou maladie de Friedreich.

B. **Affections de l'appareil moteur central ou système pyramidal :**

1° Syndrome paralytique supérieur ou diplégie cérébrale familiale;

2° Syndrome paralytique bulbo-protubérantiel;

3° Syndrome médullaire ou paraplégie spasmodique familiale de Strümpell.

C. **Affections de l'appareil moteur périphérique ou système spino-musculaire :**

1° Atrophies musculaires progressives myopathiques.

2° Atrophie musculaire progressive type Werdnig-Hoffmann.

3° Myatonie congénitale d'Oppenheim.

4° Paralysie périodique familiale.

5° Myotonies : Maladie de Thomsen, paramyotonie d'Eulenbourg.

6° Myoclonies familiales ; tremblements familiaux.

D. **Affections combinées des appareils moteur périphérique et sensitif.**

1° Atrophie musculaire progressive type Charcot-Marie.

2° Névrite interstitielle hypertrophique de l'enfance de Dejerine-Sottas.

E. **Affections de l'appareil psychique.**

1° Idiotie amaurotique familiale.

2° Psychoses familiales.

F. **Affection combinée des appareils psychique et moteur.**

Chorée de Huntington.

G. **Affections de l'appareil visuel.**

Atrophie papillaire ; atrophie du nerf optique ; daltonisme.

Entre les deux groupes B et C prennent place deux affections reliées intimement l'une à l'autre, la *sclérose latérale amyotrophique* et l'*atrophie musculaire myélopathique, type Aran-Duchenne*. Bien que ces deux maladies ne présentent pas le caractère de la transmissibilité héréditaire, elles ont tous les attributs symptomatiques, évolutifs, anatomiques des affections familiales, dont elles peuvent être considérées comme des formes aberrantes.

CHAPITRE II

LA MALADIE DE FRIEDREICH

SOMMAIRE

Introduction et historique. — Depuis les descriptions fondamentales de Friedreich en 1861 et 1863, l'affection qui porte son nom, après avoir fait l'objet de discussions, concernant son individualité clinique et anatomique, a pris définitivement sa place en nosologie vers 1880. Depuis lors, des symptômes nouveaux se sont ajoutés au tableau primitif, et des formes frustes, aberrantes, mixtes, ont été décrites à côté du type fondamental. D'autre part, l'hérédo-ataxie cérébelleuse est née en 1893 ; des formes de passage entre cette affection et la maladie de Friedreich ont vu le jour, et les rapports existant entre les deux syndromes de Friedreich et de Marie ont soulevé d'importantes questions cliniques et anatomiques.

Le but de cette étude est d'envisager ces deux maladies dans une conception générale, et de classer rationnellement les nombreux types cliniques de l' « ataxie familiale héréditaire ».

Étude clinique. Observation I. — Jeune fille de vingt et un ans. Pas d'hérédité similaire. Début à dix-huit ans.

Actuellement : paresse intellectuelle, rire et pleurer impulsifs ; paraplégie ataxique complète; incoordination motrice de tous les membres; tremblement statique des membres et de la tête ; hypotonicité marquée ; abolition des réflexes osseux et tendineux ; réflexes cutanés normaux, sauf le signe de Babinski ; nystagmus ; pas de troubles de la sensibilité objective, ni des organes sensoriels, ni des sphincters; pas de déformations. Il s'agit d'un cas de maladie de Friedreich.

Ce qu'il faut entendre par formes frustes et anormales de la maladie de Friedreich. Syndromes au minimum et syndromes latents. Débuts tardifs et débuts précoces.

Troubles de la sensibilité objective, superficielle, profonde, viscérale, et de la sensibilité subjective. Troubles de la motilité : parésie spasmodique associée ; phénomènes choréiformes. La contracture; son rôle dans les déformations. Atrophies musculaires; association du syndrome de Friedreich à la dystrophie musculaire progressive familiale. Variations dans l'état des réflexes.

Les phénomènes oculaires: troubles iriens; paralysies de la musculature externe; atrophie optique. Manifestations bulbo-protubérantielles : vertiges, troubles de la voix et de la déglutition, vomissements, arythmie cardiaque, troubles du rythme respiratoire; crises laryngées ; « syndromes bulbaires » terminaux. Troubles des sphincters. Phénomènes vaso-moteurs et sécrétoires. Manifestations psychiques graves.

Le tableau clinique de la maladie est donc considérablement élargi ; il traduit l'atteinte du système nerveux central tout entier, et même du système nerveux périphérique.

Étude anatomo-pathologique et pathogénique. — L'autopsie de Rutimeyer, en 1887, donne pour substratum à la maladie de Friedreich : une dégénération des cordons postérieurs, des faisceaux cérébelleux directs et des faisceaux pyramidaux croisés, une dégénération avec atrophie des colonnes de Clarke, une dégénération des racines postérieures. Confirmation en est donnée par Blocq et Marinesco, qui complètent cette description : dégénération du faisceau de Gowers, de la zone de Lissauer, des cornes postérieures.

Dejerine, Letulle et Vaquez décrivent la « sclérose en tourbillons », et en font une « sclérose névroglique pure », gliose d'origine ectodermique, par anomalie de développement. On a objecté à cette théorie que cette « sclérose en tourbillons » n'était pas spéciale à la maladie de Friedreich ; d'ailleurs, les altérations conjonctivo-vasculaires et méningées ne font pas absolument défaut.

La théorie de l'origine inflammatoire de la maladie de Friedreich. Certains faits paraissent l'appuyer ; mais il est contre elle des objections décisives. Mais, tout d'abord, il faut bien distinguer certains « pseudo-syndromes de Friedreich », d'origine syphilitique ou autre. Bien qu'il existe parfois des altérations conjonctivo-vasculaires, la diminution volumétrique de l'axe nerveux, les anomalies épendymaires, et surtout l'évolution, le plus souvent progressive et indépendante des conditions acquises, témoignent de la nature dystrophique de la maladie et de son origine héréditaire par un trouble du développement. Les conditions physiologiques de l'existence et les états morbides survenus pendant la vie concourent, dans des rapports variables suivant chaque cas, à déterminer le processus de dégénération. Les infections des ascendants (syphilis, tuberculose) ont peut-être un rôle plus direct dans la genèse de la dystrophie constitutionnelle.

Quelques points d'anatomie pathologique, au point de vue descriptif, ont été récemment complétés : 1° la sclérose des faisceaux pyramidaux croisés et directs ; 2° les lésions de la substance grise et des cornes antérieures en particulier ; 3° les lésions des racines, des ganglions spinaux et des nerfs ; 4° les altérations bulbaires et protubérantielles ; 5° les altérations du cervelet et des pédoncules cérébelleux.

La question de l'existence de lésions du cervelet est de toute première importance dans la façon de concevoir la maladie de Friedreich. Senator considérait cette affection comme l'expression d'une atrophie cérébelleuse, lésion primitive et essentielle. Cette théorie a été rejetée pour faire place à la théorie classique : la maladie de Friedreich est une affection primitive du névraxe rachidien et des racines ; à côté d'elle, se place l'hérédo-ataxie cérébelleuse dont la lésion essentielle est l'atrophie du cervelet.

Avant d'envisager la question des rapports existant entre les deux affections, il faut rappeler que des lésions macroscopiques et microscopiques d'atrophie cérébelleuse et même cérébrale, ont été relevées dans plusieurs cas authentiques de syndromes de Friedreich. L'observation suivante en est un exemple manifeste.

Observation II. — Femme de trente ans. Affection semblable chez les collatéraux. Début à dix-huit ans, par vertiges, titubation, douleurs fulgurantes. Actuellement : paraplégie ataxique ; grosse incoordination de tous les membres ; tremblement statique ; parole lente à peine compréhensible ; pieds creux ; scoliose très marquée ; nystagmus. Réflexes patellaires forts au début, diminuent et disparaissent. Mort par phénomènes bulbaires.

Autopsie. — Petitesse de tout le névraxe, moelle et cervelet surtout. Écorce cérébrale : gracilité des fibres nerveuses.

Cervelet : atrophie globale et diffuse, sans sclérose, portant sur toute l'écorce cérébelleuse (cellules et fibres).

Pédoncules cérébelleux atrophiés. Protubérance et bulbe présentent des lésions discrètes, mais diffuses.

Moelle : lésions classiques de la maladie de Friedreich.

Introduction. Historique

La revision de la nosographie des maladies familiales du système nerveux s'impose en particulier pour les affections de l'appareil nerveux locomoteur. Ce sont elles qui ont été étudiées et isolées les premières et elles sont actuellement les mieux définies. Ce sont elles aussi qui présentent le nombre le plus considérable de types et de formes, dont les descriptions analytiques sont complètes, mais dont il est urgent de faire la synthèse nosographique.

Et nous aurons successivement en vue l'étude des maladies familiales du système de l'équilibration, du système pyramidal, du système neuro-musculaire.

Sans vouloir retracer ici l'historique complet des maladies familiales du système de l'équilibration, il est nécessaire d'envisager rapidement comment se sont constitués les deux grands types morbides fondamentaux du groupe des maladies familiales du système cérébello-spinal : la maladie de Friedreich, et l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie.

Friedreich, en 1861, au congrès de Spire et, en 1863, dans un mémoire publié, sous le titre de « Dégénérescence atrophique des cordons de la moelle », relatait les observations, avec autopsie, de trois cas d'une affection nouvelle des centres nerveux. L'illustre médecin crut voir dans cette maladie une forme héréditaire du tabes dorsalis, non seulement en raison des analogies symptomatiques qu'il avait relevées entre les deux affections, tout en indiquant certains des caractères différentiels qui les séparaient, mais encore parce que l'autopsie lui avait démontré l'existence d'une sclérose qu'il crut être limitée aux cordons postérieurs de la moelle. Reportons-nous à cette époque, quelques années après la mémorable publication de Duchenne de Boulogne sur l'ataxie locomotrice progressive, et nous nous expliquons comment « sclérose des cordons postérieurs » et « tabes dorsalis » étaient devenus, pour ainsi dire, des expressions synonymes dans l'esprit de la plupart des neurologistes.

L'erreur contenue dans cette identification ne fut remarquée qu'assez longtemps plus tard, tant pour le tabes dorsalis que pour la maladie de Friedreich. Et cependant, Schultze, de Bonn, constata depuis, sur les pièces durcies provenant d'un des malades ayant servi à la description primitive de Friedreich, que les lésions débordaient en hauteur le névraxe rachidien, et que, dans la moelle elle-même, elles n'étaient nullement circonscrites aux cordons

postérieurs, les cordons latéraux et les cornes postérieures participant aussi au processus de dégénération.

Ces remarques accusaient davantage la distinction à établir entre la maladie de Friedreich et le tabes dorsalis; et force fut bien d'accepter la nouvelle entité morbide dont Erb d'Heidelberg avait tout d'abord contesté l'autonomie.

En France, vers cette époque, on voyait, dans la maladie de Friedreich, une combinaison de la sclérose en plaques et du tabes dorsalis. Mais bientôt, de 1880 à 1883, les leçons de Charcot, la thèse de Brousse, des travaux français et étrangers achevèrent de donner à la maladie de Friedreich son individualité nosographique, de telle sorte que dans mon article du *Dictionnaire encyclopédique*, paru en 1884, je pouvais tracer les grandes lignes de cette affection. La thèse de Soca, en 1888, donna un peu plus tard un exposé fort complet de la symptomatologie de la maladie de Friedreich.

Depuis ces premières descriptions, nombre de symptômes se sont ajoutés au tableau clinique primordial et différents types de la maladie ont pris place à côté du type fondamental. Déjà, dans mes leçons publiées en 1896, je décrivais, d'une part, des formes frustes, fragmentaires, de la maladie de Friedreich, et, d'autre part, des types hérédo-familiaux hydrides, empruntant leurs symptômes tant à cette maladie, qu'à des affections qui lui sont voisines dans le cadre nosologique.

Or, P. Marie, en 1893, Londe en 1895, réunirent, sous le nom d'hérédo-ataxie cérébelleuse, un certain nombre de cas épars dans la littérature médicale, présentant, avec la maladie de Friedreich, des rapports cliniques évidents, mais s'en séparant, d'autre part, par certains symptômes capitaux. Depuis, comme il fallait s'y attendre, apparurent de nombreuses observations constituant des types de transition entre ces deux maladies; et les difficultés même de leur classement soulevèrent, dès lors, des discussions encore pendantes sur l'individualité clinique et anatomique de l'une et de l'autre de ces deux affections, sur leurs rapports communs et leurs caractères différentiels, et sur leur place respective dans la nosologie.

Le but de ces deux chapitres sera d'essayer, avec les éléments analytiques que nous fournit actuellement une riche littérature sur la question, et avec ceux que nous pouvons puiser dans plusieurs cas observés dans le service de la Clinique, d'établir les rapports existant entre les diverses ataxies familiales et de les réunir en un groupement synthétique.

Dans mon enseignement, j'ai toujours cherché à dégager une conception générale et synthétique de l'étude des syndromes différents appartenant à un même groupe physio-pathologique. Pour les affections hérédo-familiales traduisant l'atteinte des appareils nerveux de l'équilibre, de la coordination

et du tonus, une classification nouvelle s'impose, comme, d'ailleurs, pour la plupart des maladies qui appartiennent à ce même groupe nosologique des maladies hérédo-familiales.

*
* *

Étude clinique

Comme introduction à cette étude, je présenterai l'observation d'une malade atteinte d'une des modalités de l' « ataxie familiale héréditaire » : Louise V... représente une forme classique de la maladie de Friedreich.

Observation I. — Louise V... est âgée de vingt et un ans; de l'étude de ses antécédents, nous ne pouvons extraire aucun renseignement positif. Le père est âgé de soixante-dix-huit ans et se porte bien ; la mère est morte à cinquante-trois ans d'une affection cardiaque, sans avoir présenté de phénomènes nerveux.

Elle a six frères et sœurs, tous vivants, et aucun d'eux n'a jamais été atteint d'une maladie quelconque du système nerveux. Ses deux sœurs sont mariées et de ses quatre neveux ou nièces, tous sont bien portants. Dans les lignes collatérales, aucun fait n'est à relater se rapprochant, de près ou de loin, de la maladie qu'elle présente. Bref, en apparence, ni hérédité similaire, ni hérédité hétérologue, tel semble être tout son patrimoine pathologique.

Venue au monde normalement, aucune maladie de l'enfance, ni convulsions, ni méningite, ne sont venues troubler son développement. Elle a marché et parlé à l'âge ordinaire ; son enfance s'est passée sans incident, et elle était à l'égal de ses camarades dans les jeux de son âge.

A douze ans, elle contracte une fièvre typhoïde d'une intensité moyenne, qui n'a pas exigé plus d'un mois d'alitement et dont la convalescence n'a été, immédiatement tout au moins, suivie d'aucun trouble de la marche pouvant faire soupçonner une myélite ou une polynévrite.

A dix-huit ans, elle aurait eu une pleurésie droite, dont la durée n'aurait pas dépassé huit jours, et sur la nature de laquelle il faut, peut-être, faire des réserves.

Elle habitait la Corrèze, quand, trois ou quatre mois après la terminaison de sa fièvre typhoïde, sans fièvre nouvelle, sans douleur aucune, sans troubles cérébraux ou sphinctériens, la démarche devint, peu à peu, ébrieuse. Elle se mit à marcher comme une femme ivre, titubant, bras et jambes écartées. Une certaine ataxie des membres supérieurs et des modifications dans l'écriture, un léger tremblement statique de la tête apparurent peu après ; beaucoup plus tard seulement, les troubles de la parole.

Sans l'adjonction d'aucun autre symptôme, sans phénomènes oculaires, sans changement dans l'état général, la maladie va sans cesse en progressant, l'ataxie s'accentue, et, depuis l'âge de vingt ans, la malade est alitée.

Louise V... est entrée à la Salpêtrière à dix-neuf ans. Depuis lors, son état général

n'est pas mauvais, malgré son médiocre appétit; elle ne présente rien au cœur ni aux poumons; le pouls est normal et régulier.

Fille d'intelligence moyenne, sa mémoire est restée satisfaisante; jamais elle n'a éprouvé d'hallucinations. Son sommeil est calme et sans cauchemars. On pourrait donc dire : psychisme normal, s'il n'existait une certaine lenteur dans les réponses, une certaine paresse dans l'effort intellectuel et une certaine impulsivité du rire et du pleurer, un peu comme dans la sclérose en plaques. Elle n'éprouve ni céphalées, ni vertiges, ni vomissements.

Actuellement, il lui est impossible de se lever de son lit; d'ailleurs, elle n'éprouve ni douleurs, ni crampes dans les membres inférieurs et elle garde la notion de la position de ses jambes et de leur situation dans son lit. La force musculaire est un peu diminuée dans les membres inférieurs, en rapport avec un amaigrissement général, sans atrophie musculaire proprement dite. Cependant, elle oppose une certaine force à la flexion de la jambe sur la cuisse, elle relève bien la pointe de ses pieds et ceux-ci ne sont pas ballants. D'ailleurs, les réactions électriques sont bonnes.

Mais ce que l'on constate surtout, c'est un tremblement statique des deux jambes et une grosse incoordination motrice apparaissant dès qu'elle soulève ses membres. Les réflexes tendineux du genou et du tendon d'Achille sont abolis; le réflexe cutané plantaire est en extension et il existe un commencement de pied creux de Friedreich (cependant le gros orteil est relevé dans sa totalité, la deuxième phalange n'étant pas fléchie, comme dans le type classique).

Remarquons encore l'hypotonicité très marquée de la cuisse et de la jambe et notons enfin que ni les masses musculaires ni les nerfs ne sont douloureux; que la sensibilité objective superficielle est intacte à tous les modes, et que la perception du sens articulaire et du sens musculaire est normale, ainsi que la sensibilité osseuse.

La malade est très faible; si l'on essaye de la soulever, ses jambes ploient sous elle et l'on est obligé de la soutenir entièrement; cependant, elle sent fort bien le sol sur lequel elle repose.

Soutenue, elle lance ses jambes en avant, elle talonne fortement. Évidemment, nous ne pouvons nous rendre compte ni de la ligne de sa marche, ni de la régularité de ses pas, ni de l'influence de l'occlusion des paupières. Seul, l'interrogatoire nous apprend que, il y a six mois, elle titubait, avançant à pas inégaux, jambes écartées, ni mieux, ni plus mal à la lumière ou dans l'obscurité.

Couchée sur le plancher, Louise V... ne peut se relever, du fait de la faiblesse générale, et plus encore à cause de la grosse incoordination. Essaye-t-elle de fléchir ou d'étendre la jambe sur la cuisse, ces mouvements se font mal, la jambe étant envoyée brusquement à droite ou à gauche.

Aux membres inférieurs, c'est, en somme, une paraplégie ataxique par incoordination motrice, flasque, sans atrophie musculaire, mais avec hypotonicité de tous les muscles, et sans troubles de la sensibilité superficielle ou profonde.

Aux membres supérieurs, les phénomènes observés sont de même ordre : force segmentaire relativement conservée, hypotonicité très nette des divers muscles, pas d'atrophie musculaire, réflexes osseux et tendineux abolis. Un tremblement statique

bien marqué rend l'écriture impossible, et une grosse incoordination motrice que n'exagère pas l'occlusion des paupières, rend difficiles les divers mouvements. Comme aux membres inférieurs, la sensibilité objective et subjective, la perception du sens articulaire et du sens stéréognostique sont absolument normales. Pas de troubles trophiques; rien à noter au sujet des troncs nerveux.

Le thorax ne présente rien de particulier à signaler. Il ne me paraît pas exister de scoliose, mais il est vrai que l'on ne peut apprécier très exactement l'état de la colonne vertébrale que dans la station debout, qui lui est impossible. Pas de troubles des sphincters. Réflexes abdominaux conservés.

La tête est agitée d'un léger tremblement statique et la parole est lente et saccadée. Il n'y a aucun trouble dans les mouvements des muscles de la face, aucun tremblement de la langue ni des lèvres, et pas de troubles de la déglutition ni de la voix.

Dans les regards de latéralité droite ou gauche, existe un gros nystagmus qui ne s'observe pas dans le regard vers le haut. Il n'existe aucune paralysie oculaire, aucune modification dans la vision, ni dans l'aspect du fond de l'œil. Rien à signaler dans les autres organes des sens.

Tel est le tableau clinique de Louise V... Ajoutons qu'elle ne présente aucune trace d'hérédo-syphilis et que rien, dans ses antécédents, ne permet de la soupçonner. Sa maladie se caractérise par ces symptômes : grosse ataxie, abolition des réflexes, déformation des pieds, parole scandée, nystagmus, psychisme légèrement troublé, sensibilité et sphincters intacts.

Cet ensemble symptomatique caractérise suffisamment la maladie de Friedreich, pour qu'il soit inutile d'en exposer le diagnostic différentiel. Si la scoliose semble manquer pour parachever le schéma classique, rappelons-nous que ce symptôme peut n'exister qu'à l'état d'ébauche, et d'une façon tardive. Nous savons, d'autre part, que l'absence, dans les antécédents héréditaires ou familiaux d'un sujet, d'affections semblables à celle qu'il présente, n'infirme en rien le diagnostic de maladie familiale, lorsque celle-ci offre nettement les caractères symptomatiques et évolutifs d'une affection connue pour être de nature hérédo-familiale.

*
* *

Dans mes leçons de 1896, j'insistais déjà longuement sur les formes frustes et sur les symptômes alors considérés comme anormaux de la maladie de Friedreich. C'est ainsi que j'avais relaté l'existence, dans certains cas avérés d'ataxie familiale, de manifestations oculaires, telles que la diplopie par paralysie du nerf moteur oculaire externe, et même le signe d'Argyll Robertson, de troubles de la sensibilité subjective tels que l'hyperesthésie des membres inférieurs et les dou-

leurs à type fulgurant, et de modifications de la sensibilité objective, superficielle et profonde.

Toutefois, si l'on considère les maladies familiales du système nerveux moins comme des entités nosographiques que comme des syndromes, ou plutôt des associations de syndromes, se présentant dans chaque famille atteinte suivant un type spécial ayant encore ses variétés individuelles, aucun de leurs symptômes ne peut être, en réalité, considéré comme anormal. Ce qu'il faut seulement dire, c'est que certains types cliniques se rencontrent avec plus ou moins de fréquence, et, qu'à côté de symptômes communs, il existe des manifestations rares. On ne saurait donc se contenter d'un diagnostic global; par une analyse attentive et détaillée des symptômes, l'on doit arriver à déterminer, pour chaque cas, le siège exact de la lésion sur tel ou tel système anatomo-physiologique du névraxe ou de ses annexes.

On ne saurait donc trop connaître toutes les manifestations, communes ou rares, par lesquelles la maladie de Friedreich, en particulier, exprime les diverses localisations de son processus dégénératif.

Tout d'abord, on sait que le syndrome d'ataxie héréditaire ne se traduit parfois que par un minimum de symptômes, ou par une localisation partielle des phénomènes, aux membres inférieurs, par exemple, et cela pour un temps parfois très long, même jusqu'à la mort. Ce sont, si l'on veut, des cas frustes, ou mieux des cas très localisés, dans lesquels il faut, sans doute, faire rentrer certains phénomènes qui, pour ne point entraîner des conséquences morbides, n'en sont pas moins pathologiques. C'est ainsi que l'abolition des réflexes chez certains membres de familles d'hérédo-ataxiques spinaux, indemnes de toute autre manifestation (exemple : les deux cas de Gardner), peut, à mon avis, être considérée comme un équivalent fruste de la maladie familiale.

Ensuite, il faut remarquer que les accidents persistent parfois très longtemps dans un état de latence, plus ou moins absolue, et que même ils restent, dans quelques cas, comme cristallisés dans un stade, généralement peu avancé, de leur évolution avortée. Plus souvent, d'ailleurs, ils subissent à un moment donné une aggravation, quelquefois soudaine, soit sans cause apparente, soit sous l'influence d'un traumatisme ou d'une maladie infectieuse. C'est ainsi que j'ai plusieurs fois observé des malades pris assez rapidement, entre dix-huit et vingt-cinq ans, des symptômes typiques de la maladie de Friedreich, à la suite d'un rhumatisme articulaire aigu, d'une fièvre typhoïde, mais chez lesquels une anamnèse approfondie, faite non seulement de leur interrogatoire, mais encore de celui de leurs proches, découvrait l'existence, depuis quelques années, de troubles de la marche et de l'équilibre, d'ailleurs assez légers pour avoir été négligés. Or, ce sont justement ces cas, dans lesquels

le processus morbide a reçu comme un coup de fouet du fait d'une toxi-infection intercurrente, qui ont donné naissance à la théorie de la pathogénie infectieuse de la maladie de Friedreich, que nous aurons à discuter plus loin.

Le début de la maladie de Friedreich est un point important à élucider. On considère l'âge auquel apparaît la maladie comme un caractère distinctif important; nous aurons pourtant à faire remarquer, dans l'étude des rapports de la maladie de Friedreich avec l'hérédo-ataxie cérébelleuse, qu'il existe des cas de maladie de Friedreich à début tardif. (Bonnus, Potts, Dreschfeld, Sinkler, Gowers, Bezold, etc.)

Mais il faut signaler, d'autre part, ces cas, dont les observations sont déjà assez nombreuses, et dans lesquels la maladie débute dans le jeune âge : un cas de Concetti débutant vers trois ans; un cas de Déléarde et Carlier, remontant à l'âge de deux ans; un cas de Cristopolti, à quatorze mois; un cas de Combes, à deux mois ! J'ajouterai, cependant, qu'avant de considérer un cas de ce genre comme appartenant au syndrome hérédo-familial de Friedreich il est nécessaire de s'assurer de l'existence d'antécédents authentiques, à moins que l'autopsie ne vienne vérifier le diagnostic. Il faut, en effet, se souvenir, et c'est un point sur lequel je reviendrai plus loin, que des affections acquises de la moelle, de nature hérédo-syphilitique en particulier, peuvent simuler à s'y méprendre le syndrome de Friedreich.

La symptomatologie classique de la maladie de Friedreich s'est enrichie, depuis quelques années, de manifestations intéressant, pour ainsi dire, toutes les parties du système nerveux.

L'existence de troubles de la sensibilité a passé assez longtemps inaperçue, principalement en ce qui concerne les sensibilités profondes, d'étude relativement récente. Déjà signalés par Soca, en 1888, par moi-même, en 1896, ces troubles de sensibilité ont été plus récemment mis en valeur par Noïca[1], par Gianelli et Lévi[2], dans des examens systématiques de nombreux cas de Friedreich, et par beaucoup d'autres auteurs dans des observations isolées.

Ce sont, d'une part, des troubles de la sensibilité subjective : douleurs vagues péri-articulaires, paresthésies de toutes sortes, hyperesthésies, douleurs plus ou moins continues à type radiculaire, et enfin, fait important au point de vue du diagnostic, douleurs à type fulgurant, survenant parfois même d'une façon précoce. (Giannelli.)

La sensibilité objective est peut-être plus rarement atteinte, du moins d'une façon très accusée ; les troubles en sont très divers dans leurs types : altéra-

1. Noïca. Troubles de la sensibilité dans la maladie de Friedreich. (*Soc. de neur.*, janv. 1908.)
2. Gianelli et Lévi. Étude sur dix-neuf cas de maladie de Friedreich. (*Congrès italien de neurologie*. Naples, 1908.)

tions de la sensibilité au tact, plus rares; altérations de la sensibilité douloureuse et thermique, plus fréquentes et plus marquées; la dissociation est parfois très nette, suivant un mode ou suivant l'autre. Leur disposition est également variable; ils paraissent, le plus souvent, s'exagérer de l'extrémité des membres (membres inférieurs surtout), vers la racine. Récemment, Jumentié et Chenet[1] rapportent un cas de troubles de sensibilité des quatre membres, à disposition symétrique et radiculaire.

Certains troubles des sensibilités viscérales peuvent encore accentuer les analogies incontestables qui existent entre les manifestations sensitives de la maladie de Friedreich et du tabes. C'est ainsi que Cestan et Sicard[2] ont signalé, en 1903, des faits d'analgésie viscérale, en particulier sur le testicule et la trachée.

Enfin, depuis que les sensibilités profondes sont recherchées d'une façon plus systématique et avec plus de méthode, leurs altérations ont été découvertes dans un grand nombre d'observations. Egger[3] a récemment mis en relief, sur des malades de la Clinique, par la méthode de la vibration du diapason, des troubles de la sensibilité osseuse ayant échappé jusqu'alors à l'investigation clinique : et il est arrivé à cette conclusion que l'altération de la sensibilité osseuse est la règle, même dans les cas où tout autre mode de sensibilité est conservé, soit qu'il existe une complète anesthésie osseuse, et cela surtout aux extrémités des membres, soit qu'il y ait seulement un certain raccourcissement de la durée de la perception vibratoire. Les troubles de la sensibilité articulaire paraissent être aussi fréquents; les altérations du sens musculaire sont plus rarement observées. Je ne parle, d'ailleurs, ici, que des troubles de la sensibilité consciente; et je laisse de côté la question de la « sensibilité réflexe », en rappelant seulement que Babinski et Egger pensent que l'ataxie peut être déterminée par une perturbation de la sensibilité réflexe, inconsciente, alors même que les sensibilités profondes, conscientes, paraissent intactes.

Au même titre que la question des troubles sensitifs, celle des troubles de la motilité mérite, elle aussi, d'être mise au point. A côté des désordres classiques de la marche et de la station debout, et des phénomènes d'incoordination des membres qui peuvent être observés dans les mouvements isolés, Egger a relaté, chez cinq malades de la Clinique, certaines manifestations motrices qui s'observent, d'ailleurs, chez d'autres malades atteints dans leur

1. Jumentié et Chenet. Troubles de la sensibilité dans un cas de maladie de Friedreich. (*Société de neurologie*, séance du 1er juillet 1909.)

2. Cestan et Sicard. L'analgésie viscérale dans la M. de F. (*Soc. de neurologie*, 5 nov. 1903.)

3. Egger. La sensibilité osseuse. (*Revue neurologique*, 30 avril 1908, p. 345.)

système cérébelleux, et chez certains tabétiques. Malgré la conservation d'une force volitionnelle considérable, ces malades sont incapables d'exécuter certains mouvements automatiques : c'est ainsi qu'ils ne peuvent pas s'accroupir sur un genou ni se relever; l'auteur désigne ce phénomène sous le terme de « paralysie du mouvement automatique avec conservation du mouvement volitionnel ».

D'autre part, il est aujourd'hui démontré que les troubles parétiques, déjà signalés par Musso et Soca, ne sont pas chose rare, surtout aux stades avancés de la maladie de Friedreich, fait en rapport avec l'altération si fréquente des faisceaux pyramidaux. Il est même des cas présentant une véritable paralysie des membres inférieurs, indiquant l'atteinte grave de ces faisceaux ; nous aurons à étudier plus loin une observation de ce genre, qui peut être considérée comme le trait d'union entre le syndrome de Friedreich et la paraplégie spasmodique familiale.

Tant pendant le repos qu'au cours de l'action, le corps est parfois animé d'une foule de mouvements involontaires, donnant au malade l'« instabilité choréiforme », suivant la vivante expression de Charcot. L'aspect de ces mouvements est extrêmement varié, et il serait superflu de rapporter tous les types qui ont été observés : mouvements de la tête et du cou, de salutation, mouvements grimaçants de la face (nystagmus de la face, selon l'expression de Soca), tics convulsifs, etc. Mais il est intéressant de relater l'existence, d'ailleurs exceptionnelle, d'un tremblement intentionnel rappelant celui de la sclérose en plaques, de mouvements athétosiques des doigts (Chauffard, Londe et Lagrange), et enfin de véritables gesticulations choréiformes.

A propos des troubles de la motilité, se pose encore la question de la contracture dans la maladie de Friedreich, et elle est de la plus haute importance, puisqu'elle apparaît comme une des conditions pathogéniques des déformations caractéristiques de la maladie : pied bot et déformations de la colonne vertébrale. Or, les recherches de Noïca ont récemment montré la possibilité de l'existence de la contracture, même, ajoute-t-il, lorsque les réflexes tendineux sont abolis; et, d'autre part, la plupart des observations relatent la présence du phénomène de l'extension des orteils, démonstratif de l'existence d'une sclérose combinée. Je n'entrerai point dans l'étude anatomo-physiologique des voies réflexes spinales : ce que je veux seulement retenir de cette contracture, d'origine spinale, c'est qu'elle peut être une des conditions pathogéniques des déformations de la maladie de Friedreich.

Cette contracture d'origine médullaire ne me paraît pas, d'ailleurs, être la cause univoque de ces déformations. On sait, d'une façon générale, que la contracture peut être simplement produite par un défaut d'équilibre musculaire, par suite de la prédominance d'action d'un groupe fonctionnel de

muscles sur le groupe antagoniste. Or, si l'on admet qu'il existe fréquemment, dans la maladie de Friedreich, une parésie de certains groupes musculaires, il est facile de concevoir que des groupes antagonistes peuvent entrer alors en contracture, du moment que leur tonus n'est pas complètement aboli. En somme, primitive ou secondaire, la contracture musculaire, jointe au relâchement ligamenteux, apparaît comme la condition pathogénique fondamentale des déformations de la maladie de Friedreich, de la scoliose, du pied bot et de la main bote, dont R. Cestan et A. Sicard[1], et mon élève B. Menaut[2], ont donné récemment une description complète.

Aux phénomènes parétiques par lésion pyramidale, fréquemment observés, devra-t-on adjoindre un jour, comme pouvant faire partie du tableau clinique de la maladie de Friedreich, l'atrophie musculaire myélopathique? Depuis longtemps, on a signalé une certaine atrophie des muscles des extrémités, mais sans réaction de dégénérescence, et survenant à titre secondaire, dans la phase avancée de la maladie. Cette atrophie porte surtout sur les muscles des membres inférieurs; il faut seulement noter le cas exceptionnel de Palmer[3], où les mains présentaient la déformation de la « griffe ». Peut-être les lésions des fibres motrices des nerfs, reconnues par Dejerine et Thomas, doivent-elles être en partie rendues responsables de cette atrophie musculaire.

Mais l'atrophie musculaire avec réaction de dégénérescence survenant dès le début de la maladie, apparaissant ainsi comme un phénomène primitif, n'est guère signalée que par Cristopolti[4], et encore dans des conditions un peu anormales, étant donné le tout jeune âge de la malade. Toutefois, l'existence de ce phénomène n'aurait rien d'invraisemblable, étant donné, comme nous le verrons plus loin, que des altérations des cellules des cornes antérieures ont été plusieurs fois rencontrées.

A propos de ces atrophies musculaires, il est, d'autre part, intéressant de noter la possibilité de l'association, soit dans une même famille, soit chez le même malade, du syndrome d'ataxie familiale et de la dystrophie musculaire progressive, avec ou sans pseudo-hypertrophie des muscles. Les observations en sont déjà relativement nombreuses; je connais celles de Ghilarducci[5], de Valdès Anciano, de Baumlin, de Dejerine, de Sachs, de Bing: celle

1. Cestan et Sicard. La main bote dans la maladie de Friedreich. (*Revue neurologique*, 5 nov. 1903.)

2. B. Menaut. La main bote dans la maladie de Friedreich. (*Thèse de Paris*, 1906.)

3. Palmer. S. F. Ataxie de Friedreich à une période avancée. (*The neurological Society of the United Kingdom*, 14 juillet 1906.)

4. Cristopolti, *loco citato*.

5. Ghilarducci. Syndrome de Friedreich associé à un syndrome myopathique chez quatre personnes d'une même famille. (*Policlinico, sez Pratica*, 1906, fasc. 45, p. 1442.)

de Kollaritz[1], la plus récente, clinique et anatomique, montre bien qu'il s'agit de l'association des deux dystrophies héréditaires. « Ce sont, dit-il, des formes différentes de la même famille, la dégénérescence héréditaire. »

Je ne m'étendrai pas aussi longuement sur tous les symptômes qui, depuis plusieurs années, ont été ajoutés au tableau classique de la maladie de Friedreich. Il faut noter qu'un des phénomènes les plus caractéristiques de l'affection, la diminution des réflexes tendineux, s'est trouvé assez souvent en défaut, et parfois même remplacé par leur exagération, et que, d'autre part, certaines manifestations, rentrant dans le cadre descriptif de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, ont été observés chez un nombre assez considérable de malades présentant, par ailleurs, d'une façon typique, le syndrome de Friedreich; ce sont : la démarche cérébelleuse, l'asynergie cérébelleuse, et enfin l'atrophie optique. Nous reviendrons plus longuement sur ces points dans le chapitre suivant, à propos des rapports de la maladie de Friedreich et de l'hérédo-ataxie cérébelleuse.

Divers symptômes considérés, il y a peu de temps encore, comme exceptionnels, ne se présentent plus comme raretés. Je signalais, en 1896, l'existence, chez un malade, de troubles iriens; depuis, le fait a été plusieurs fois observé; et récemment MM. Cantonnet et Touchard, qui ont examiné à ce sujet les malades de mon service, ont relaté chez tous l'existence d'une inégalité pupillaire, soit spontanée, soit décelée à l'aide du procédé de la « mydriase provoquée ».

D'autre part, certains troubles des réactions iriennes à la lumière ou à l'accommodation ont été notés. Toutefois, l'existence du signe d'Argyll-Robertson est exceptionnelle, bien qu'il ait été dûment constaté par Philippe et Oberthür.

Les paralysies de la musculature extrinsèque ne sont pas rares; la diplopie par parésie du droit externe est la plus fréquente; le ptosis vient ensuite; plus rares sont les parésies des muscles droits internes: les deux droits internes sont intéressés dans un cas de Gardner. Ballet et Taguet présentent un cas d'ophtalmoplégie externe. Magnus relate deux cas de Friedreich d'une même famille, l'un avec ophtalmoplégie externe complète et totale, l'autre avec ophtalmoplégie externe et interne; et Gladstone donne également une observation d'ophtalmoplégie externe et interne. Enfin, ne faut-il pas rappeler à ce sujet que le nystagmus, connu comme un des symptômes les plus caractéristiques de cette affection, est considéré par Sauvineau comme étant souvent la traduction des formes légères et incomplètes des paralysies des mouvements de latéralité des yeux?

1. Kollaritz. Contribution à l'étude des dystrophies héréditaires. (*Deut.Zeit.f. Nervenheilk.*, 1908. H. 3-4.)

Les troubles de la vision proprement dits paraissent être beaucoup plus rares, et leur absence est justement considérée comme un caractère différentiel de la maladie de Friedreich par rapport à l'hérédo-ataxie cérébelleuse. Mais nous aurons l'occasion de revenir sur ce point dans le chapitre suivant; et signalons seulement ici que l'atrophie papillaire, si fréquente dans le syndrome familial de Marie, a été relatée dans plusieurs observations du syndrome de Friedreich par Rouffinet, Cohn, Breton et Painblan, Taylor, Philippe et Oberthür. A côté d'elle, se placent de nombreux cas de dyschromatopsie, de diminution du champ visuel; il est vrai qu'il faut attribuer une valeur très relative à ces manifestations d'ordre subjectif.

Pendant longtemps, le nystagmus, les troubles de la parole, les vertiges, restèrent les seuls phénomènes connus dans le domaine des nerfs bulbo-protubérantiels. Or, parallèlement à la constatation anatomique de l'existence, dans plusieurs cas, de lésions bulbo-protubérantielles, on a observé certaines manifestations d'origine « supérieure » : modifications du timbre de la voix, nasonnement, troubles de la déglutition, troubles du rythme cardiaque (en dehors même de la coexistence de cardiopathies congénitales).

Ces phénomènes « supérieurs » de la maladie de Friedreich sont encore mal connus, et pourtant ils sont à retenir, en raison du pronostic grave qu'ils entraînent le plus souvent. Philippe et Oberthür [1], Pic et Bonnamour [2], ont, de la sorte, observé de véritables « syndromes bulbaires », ayant provoqué rapidement la terminaison fatale : ils consistaient en des vomissements, une arythmie cardiaque considérable, une dyspnée assez particulière, à type expiratoire. D'autre part, Collet [3] a rapporté le cas d'un malade atteint de « crises laryngées » très analogues à celles du tabes, et accompagnées de paralysie des cordes vocales et du larynx.

Il était encore classique d'admettre que le fonctionnement des sphincters n'est pas troublé dans la maladie de Friedreich. Mais des observations récentes en assez grand nombre, ont fait justice de cette ancienne affirmation. Les troubles des sphincters, vessie et rectum, apparaissent, en général, à une période assez avancée de la maladie; mais ils sont parfois plus précoces (Giannelli, Moore), et consistent alors, suivant Giannelli [4], moins dans une réelle incontinence que dans l'impossibilité de pouvoir prolonger la retenue des matières ou des urines.

Enfin, restent à signaler deux groupes de phénomènes, qui, eux aussi, ne

1. Philippe et Oberthür. Deux autopsies de M. de Friedreich. (*Revue neurologique*, 1901.)
2. Pic et Bonnamour. Un cas de M. de Friedreich avec autopsie. (*Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1904.)
3. Collet. *Congrès français d'oto-rhino-laryngologie*, mai 1908.
4. Giannelli, *loco citato*.

sont connus que depuis peu : les phénomènes vaso-moteurs, œdèmes, refroidissement des extrémités et cyanose; les phénomènes sécrétoires, sialorrhée, gastrorrhée, crises de flux diarrhéique. La physiologie pathologique de ces troubles est, d'ailleurs, assez mal expliquée : sont-ils d'origine médullaire ou sympathique? La question reste en suspens.

En dernier lieu, il est important de mettre en lumière l'existence relativement fréquente de troubles cérébraux au cours de la maladie de Friedreich.

On avait remarqué, depuis longtemps, l'hébétude de la physionomie et la torpeur intellectuelle de ces malades. Mendel[1] insiste sur l'état d'apathie, de lourdeur, qui donne l'impression, parfois erronée, d'une intelligence peu développée, d'autant plus que le rire, plus rarement le pleurer, est bruyant, impulsif, involontaire même. Le début dans le jeune âge entraîne, en général, une certaine arriération ; mais des altérations psychiques plus graves ont été observées récemment dans quelques cas : troubles analogues à ceux de la démence précoce, négativisme, catatonie, stéréotypie (Dejerine et Thomas); ou symptômes rappelant ceux de la paralysie générale juvénile (Perusini).

Comme on le voit, l'ancien tableau clinique de la maladie de Friedreich se trouve être singulièrement élargi; sans doute, des observations nouvelles montreront l'association d'autres symptômes encore au syndrome fondamental de l'ataxie familiale.

On peut donc dire que la maladie de Friedreich, en tant qu'affection exclusivement spinale, limitée à certains faisceaux, est plutôt une rareté. En général, elle se présente comme une affection complexe, traduisant l'altération du système nerveux central tout entier, et même celle du système nerveux périphérique, mais dont le syndrome *ataxie* constitue le caractère fondamental. Nous aurons plus tard à considérer par quels liens elle est unie aux affections de même nature, dont le syndrome *cérébelleux* ou le syndrome *paraplégie spasmodique* constituent, d'autre part, le caractère dominant.

*
* *

Étude anatomo-pathologique et pathogénique

L'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich est de date relativement récente; la publication des deux cas de Rutimeyer, en 1887, fait époque dans son histoire, et jusqu'en ces dernières années, on vécut sur la description qu'il donna des lésions médullaires de cette maladie. A l'autopsie de

1. Mendel. *Berlin. Klin. Wochens.*, 1905.

deux malades, qui, de leur vivant, avaient réalisé, avec une fidélité presque parfaite, la symptomatologie du tableau clinique tracé par Charcot dans ses leçons, Rutimeyer constata et décrivit les lésions suivantes :

1° Une dégénération très prononcée des cordons postérieurs, intéressant surtout les faisceaux de Goll.

2° Une dégénération systématique des faisceaux cérébelleux directs et des faisceaux pyramidaux croisés, avec intégrité complète des faisceaux pyramidaux directs.

3° Une dégénération avec atrophie des colonnes de Clarke.

4° Une dégénération des racines postérieures.

Et sa conclusion était la suivante : « L'ataxie héréditaire constitue un groupe morbide spécial, ayant une existence autonome; il s'agit d'une sclérose systématique combinée, primitive, parenchymateuse et interstitielle, développée sur une base héréditaire. »

Les constatations de Rutimeyer furent confirmées dans la suite par une série d'autres auteurs, notamment par Blocq et Marinesco. Ces derniers enrichirent la description primitive, et ils ajoutèrent aux lésions précédentes des altérations moins constantes, mais encore très fréquentes : la dégénération du faisceau de Gowers et de la zone de Lissauer, l'atrophie et la sclérose des cornes postérieures. Et leur définition de la nature histologique de la maladie de Friedreich, « sclérose combinée primitive », lui reste encore acquise pour la plupart des neurologistes.

Tout en admettant, d'une façon générale, l'exactitude de la description de Rutimeyer, Dejerine, Letulle et Vaquez proposèrent, en 1890, une interprétation différente de la nature des lésions des cordons postérieurs. Ils interprétèrent d'une façon toute spéciale la fréquente disposition en « tourbillons » du tissu de sclérose névroglique, et attirèrent l'attention sur l'intégrité des vaisseaux, des septa et septula conjonctifs périvasculaires, au moins pour ce qui concerne les cordons postérieurs. Ils crurent à la possibilité d'une sclérose névroglique pure de la moelle, d'une gliose à point de départ ectodermique; c'était d'ailleurs la seule sclérose de ce genre jusqu'alors connue.

Pour ces auteurs, dans les lésions de l'ataxie héréditaire, il existait deux processus différents : l'un, primitif, véritable gliose, restant localisée dans les cordons postérieurs; l'autre, secondaire, sclérose d'origine conjonctivo-vasculaire s'étendant aux faisceaux pyramidaux croisés et aux faisceaux cérébelleux directs.

Cette théorie, qui faisait de l'ataxie héréditaire et familiale une véritable anomalie de développement, fut vivement combattue, et elle dut subir les objections que lui firent bientôt Blocq et Marinesco, Achard, Weigert.

« La disposition en tourbillons semble être tout simplement, dit P. Marie,

l'indice des scléroses des centres nerveux réunissant les deux conditions suivantes : 1° être très anciennes ; 2° être survenues dans l'enfance, pendant la période de développement des centres nerveux. » C'est ainsi qu'elle a été souvent constatée dans certaines scléroses cérébrales atrophiques (Chaslin). Toutefois cette objection peut elle-même être discutée ; et mon collègue de la Salpêtrière fait judicieusement remarquer que la maladie de Friedreich débute, d'ordinaire, très longtemps après que le développement des faisceaux médullaires est parachevé.

Mieux fondée me paraît être cette objection plus récemment formulée : depuis que l'on emploie communément la méthode de Weigert pour la coloration de la névroglie, une prolifération névroglique analogue a été notée dans un grand nombre de scléroses médullaires, principalement dans la sclérose en plaques, mais aussi dans la sclérose latérale amyotrophique, le tabes dorsalis, etc. ; il est vrai que la prolifération névroglique que l'on peut rencontrer dans ces diverses affections est presque toujours beaucoup moins accentuée que dans la maladie de Friedreich. Elle ne saurait cependant servir de base pour différencier nettement les lésions de cette maladie de celles des différentes scléroses de la moelle.

Contrairement, d'ailleurs, à ce que prétendaient MM. Dejerine et Letulle, les altérations d'origine conjonctivo-vasculaire ne font pas toujours complètement défaut. Elles peuvent même être assez prononcées pour que Pitt ait voulu faire de la maladie de Friedreich une sclérose vasculaire. Je rappellerai même que, reprenant cette théorie, Switalski considère que c'est à la suite de lésions vasculaires d'ordre dystrophique, qu'il se produit d'abord une atrophie et, plus tard, une dégénérescence, dans les parties les moins résistantes de l'axe nerveux.

Le dernier mot de la question, envisagée du moins selon les résultats obtenus avec la technique actuelle, semble être dans les conclusions que MM. Philippe et Oberthür ont tirées de deux cas étudiés dans mon laboratoire. Dans la moelle des deux sujets, la sclérose leur a paru bien différente de celle qu'on a l'habitude de rencontrer au cours du tabes dorsalis, même à la phase la plus avancée ; très végétante au point de former fréquemment, surtout autour des vaisseaux, des masses épaisses, des « tourbillons » ; elle ne rappelle guère le reticulum faiblement développé et d'aspect plutôt cicatriciel, qui se montre sur les coupes d'une moelle de tabétique. Envisagée plus spécialement dans sa nature, cette sclérose est surtout de nature névroglique, mais le tissu conjonctif et les vaisseaux y prennent part également, quelle que soit la région examinée.

Dans la règle, les méninges, dure-mère et méninges molles, ont été trouvées indemnes à l'autopsie des cas de maladie de Friedreich. Toutefois, Fried-

reich et Schultze, Rutimeyer, Dana, Mackay, signalent des épaississements méningés avec ou sans oblitération de l'épendyme. Dans un travail plus récent, MM. Lhermite et Artom[1] relatent un fait dans lequel les méninges rachidiennes étaient épaissies dans leur ensemble, épaississement portant surtout sur la dure-mère et l'arachnoïde au niveau des cordons postérieurs ; de plus, les septa méningés de la moelle étaient un peu épaissis, et les vaisseaux épaissis et sclérosés, sans présenter toutefois « l'endo-périartérite habituelle de la sclérose des tabétiques ».

*
* *

L'existence de ces légères lésions de sclérose vasculaire et méningée n'a pas été cependant sans inciter quelques auteurs à édifier une théorie inflammatoire de la maladie de Friedreich. Lannois et Porot, en 1905[2], faisaient cette constatation qu'en dehors des affections cardiaques congénitales et des altérations d'hypoplasie cardio-vasculaire, si souvent constatées au cours des autopsies d'ataxie familiale, il est fréquent d'observer l'existence de troubles cardiaques ; et, de fait, ces malades meurent souvent par le cœur, soit avec des phénomènes bulbaires, soit avec des altérations myocardiques ou même endocarditiques et valvulaires. Et cherchant à déterminer la pathogénie de ces dernières, ils supposent que, tout au moins dans bien des cas, elles ont évolué parallèlement aux lésions nerveuses, et que les deux ordres d'altérations, conditionnées par une même cause toxi-infectieuse, sont deux déterminations jumelles d'un même processus toxi-infectieux. Je ne veux pas reprendre ici la discussion de la pathogénie générale des maladies familiales du système nerveux ; mais un mot d'éclaircissement me paraît indispensable en ce qui concerne la maladie de Friedreich, qui est celle de ces maladies pour laquelle la théorie pathogénique toxi-infectieuse peut le plus revendiquer ses droits. Sans doute, il a été remarqué assez fréquemment, que le début de cette affection a eu lieu après quelque maladie infectieuse ; plus souvent, d'ailleurs, les premiers symptômes étaient antérieurs et la toxi-infection est seulement apparue comme une condition favorisante, capable de déterminer un coup de fouet. Pouvons-nous admettre qu'une maladie infectieuse puisse être la cause initiale et principale d'un processus dystrophique des centres nerveux qui se traduirait par la maladie de Friedreich? Variot, Allen Starr,

1. Lhermite et Artom. Un cas de maladie de Friedreich suivi d'autopsie. (*Bull. de la Société anatomique*, p. 559, juillet 1907.)

2. Lannois et Porot. Le cœur dans la maladie de Friedreich. (*Revue de médecine*, 11 novembre 1905.)

Guénot[1], Lannois et Porot adoptent cette théorie pathogénique, tout au moins pour un certain nombre de cas; et l'apparition du syndrome de Friedreich après la coqueluche, la grippe, la rougeole, les infections intestinales et broncho-pneumoniques de l'enfance paraît être un sérieux argument en faveur de cette opinion.

Or, des objections décisives s'opposent à cette manière de voir. Mais tout d'abord, ne faut-il point faire le départ entre la maladie de Friedreich, familiale et héréditaire, et certains syndromes de sclérose combinée acquise qui, selon les hasards de la pathologie nerveuse, peuvent reproduire traits pour traits la symptomatologie de la vraie maladie de Friedreich. C'est ainsi que Giannelli présentait au congrès italien de neurologie en 1908, un cas de méningo-encéphalomyélite diffuse, avec pachyméningite spinale postérieure, d'origine hérédo-syphilitique, ayant présenté au complet le tableau clinique de l'ataxie familiale, et que Leone Segre rapporte en 1907 (*Gaz. méd. ital.*) un cas de syndrome de Friedreich, reliquat d'une méningo-encéphalomyélite aiguë post-rubéolique.

Et il ne faut pas croire que de telles observations soient exceptionnelles. Rappelons le cas de « syphilis cérébro-spinale simulant une maladie de Friedreich », de Moussous, le cas analogue de Dreyer-Dufer, qui guérit par le traitement spécifique. A côté de ces observations, où la pathogénie a été reconnue, il m'a semblé que certains cas de maladie de Friedreich, publiés ces dernières années, concernant des familles entachées d'hérédo-syphilis, étaient au moins d'origine douteuse (cas de Bayet, Paravicini, Wickel, etc.).

Aujourd'hui, l'on connaît mieux les syndromes ataxiques survenant à titre de complication des maladies infectieuses; j'en ai moi-même publié un certain nombre de cas. On sait qu'ils peuvent se présenter suivant des types très variables; ils peuvent sans aucun doute simuler la maladie de Friedreich; et il est vraisemblable qu'il existe dans la littérature un certain nombre de soi-disant maladies de Friedreich, qui rentrent dans cette « ataxie » d'origine toxi-infectieuse. D'ailleurs, le plus souvent, la ponction lombaire lèvera les doutes. Dans la plupart des cas authentiques de maladie de Friedreich où elle a été pratiquée, elle donna un résultat négatif; et si Bauer et Gy[2], Barjon et Cade[3], rapportent des faits de lymphocytose du liquide céphalo-rachidien au cours de cette affection, ces faits sont exceptionnels, et je persiste à croire qu'il s'agit, ou d'une affection intercurrente, ou d'un pseudo-syndrome de Friedreich. En

1. Guénot. Maladie de Friedreich. (*Thèse de Lyon*, 1904.)
2. Bauer et Gy. Maladie de Friedreich et lymphocytose rachidienne. (*Société de neurologie*, 7 janvier 1909.)
3. Barjon et Cade. *Revue neurologique*, 1901, p. 1124.

effet, il n'est rien d'impossible à ce que, sur une maladie de Friedreich, vienne se greffer une sclérose médullaire d'origine toxi-infectieuse.

Dans une récente étude sur l'étiologie de la maladie de Friedreich, Bouché[1] formule des conclusions analogues : « On peut, dit-il, dans certains cas, observer un syndrome de Friedreich dû à une autre lésion — que celle de la maladie de Friedreich due à un arrêt de développement — affectant les mêmes localisations. Ces cas sont des myélites à forme de maladie de Friedreich, et diffèrent essentiellement de la maladie de Friedreich, au point de vue étiologique. » C'est un fait que Brissaud avait déjà remarqué, en disant que le syndrome de Friedreich n'a pas toujours la même base anatomique. Mais je préfère ne désigner sous le nom de maladie ou syndrome de Friedreich que les cas qui font partie de la dystrophie hérédo-familiale.

Cette division étant bien établie, on peut cependant se demander quelle part peut revenir, dans le développement de la maladie de Friedreich, aux facteurs étiologiques survenus pendant la vie. Or, la question est loin d'être résolue. Tout d'abord en effet, pour être rares, certaines observations histologiques sont formelles : on a constaté dans plusieurs cas (Philippe et Oberthür, Blocq et Marinesco, N. Pitt), des lésions de sclérose vasculaire, périvasculaire et méningée, qui dépassent nettement, en intensité, les altérations de cet ordre qui ont pu être considérées comme secondaires à des processus dégénératifs. Ensuite, on est en droit de se demander si la longue durée habituelle de l'affection n'enlève pas une partie de sa valeur à ce caractère histologique négatif : l'absence habituelle de traces d'un processus inflammatoire ; n'oublions pas en effet qu'il est une autre maladie, la sclérose en plaques, dans laquelle des foyers inflammatoires des plus typiques peuvent aboutir à la constitution de plaques de sclérose névroglique pure[2].

C'est pourquoi les modifications anatomiques de l'axe nerveux, qui traduisent un trouble du développement de certaines de ses parties, me paraissent plus aptes que les caractères histologiques à déterminer la nature de la maladie de Friedreich. Or, l'on sait que la gracilité de la moelle y est pour ainsi dire constante, et que la diminution de volume du cervelet n'est pas exceptionnelle. (Le cas dont l'observation suit en est un bel exemple.)

On a objecté, il est vrai, à cette opinion, qui fait de la gracilité de la moelle le résultat d'un trouble apporté dans le développement, que peut-être n'était-elle que la conséquence de la dégénération des faisceaux médullaires. Mais l'extension de cette diminution de volume du névraxe à des parties qui ne

1. Bouché. Contribution à l'étude de la maladie de Friedreich. 1905. Severyns. Bruxelles.
2. Lejonne et Lhermitte. Nature inflammatoire de certaines scléroses en plaques. (*L'Encéphale*, mars 1909.)

présentent pas de dégénération, ni de sclérose, l'existence d'une « moelle petite », sans lésions dégénératives, chez des individus issus de familles entachées de maladie de Friedreich, mais personnellement indemnes, l'existence relativement fréquente de petites anomalies épendymaires — canaux doubles, glioses péri-épendymaires, remplissage épithélial, bifurcations, cavités accessoires, interruption du canal, témoignent suffisamment, à ce qui me semble, du trouble apporté dans le développement embryologique. D'ailleurs, la maladie se soumet le plus souvent, quant à son évolution et à ses symptômes, aux lois de l'hérédité acquise ; et c'est là une preuve manifeste de l'existence d'une dystrophie constitutionnelle. Néanmoins, reste toujours en suspens la question de savoir quelle est la nature de ce trouble, et dans quelle modification, anatomique ou seulement énergétique, consiste la tare congénitale. C'est un problème commun à toutes les maladies familiales, et nous l'avons envisagé dans le chapitre précédent.

En résumé, la maladie de Friedreich est le résultat de la dégénération de faisceaux nerveux congénitalement tarés ; et les facteurs de cette dégénération sont non seulement les conditions physiologiques du développement et de la vie de l'individu, mais aussi toutes les conditions morbides qui surviennent pendant son existence extra-utérine. Et il est vraisemblable que les variations observées dans les caractères histologiques des différents cas proviennent de l'importance que prend, dans la détermination du processus de dégénération, telle ou telle de ces conditions secondaires, et qu'elles sont en rapport avec la nature de celles-ci. Les différences qu'on observe parfois, chez le même individu, entre les altérations d'un faisceau et celles d'un autre faisceau, peuvent d'ailleurs s'expliquer de la même façon : ces faisceaux n'ayant pas dégénéré à la même époque, sans doute les causes de leur dégénération ont été dissemblables.

Il reste encore, au point de vue étiologique, une dernière question : celle de savoir quel rôle ont les infections, et particulièrement l'hérédo-syphilis, dans la genèse de la dystrophie constitutionnelle, qui est le point de départ de la maladie de Friedreich.

Cette question est difficile à résoudre, car une enquête, faite à ce point de vue, devrait tenir compte des antécédents de plusieurs générations. Bouché[1], qui a entrepris cette étude, se croit autorisé à conclure que, « dans un certain nombre de cas, la maladie de Friedreich, arrêt de développement de la moelle, peut relever de l'hérédo-syphilis, fautrice importante d'arrêts de développements divers. »

A côté de l'hérédo-syphilis, et sur le même terrain, il faudrait d'ailleurs

1. Bouché, *loco citato*.

ranger toutes les causes morbides pouvant entraver le développement embryonnaire. Joffroy avait appelé l'attention sur le rôle de l'hérédo-tuberculose dans la genèse de la maladie de Friedreich; et quelques observations, en particulier celle de M. Caw, parurent justifier son opinion.

*
* *

Au point de vue descriptif, l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich ne s'est pas sensiblement modifiée depuis les premières descriptions fondamentales, les observations récentes n'ont fait que lui apporter quelques appoints ou compléter certaines questions secondaires.

Un point longtemps controversé dans l'histoire de l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich fut celui de savoir s'il y a vraiment sclérose des faisceaux pyramidaux croisés. Friedreich ne l'avait pas signalée; mais Rutimeyer l'avait décrite, et depuis, on l'a constatée dans un grand nombre d'autopsies. Cependant Marie, tout en convenant qu'il existe des lésions dans le territoire des faisceaux pyramidaux croisés, hésitait à admettre que les fibres les plus altérées fussent bien celles du faisceau pyramidal. Il pensait, au contraire, que les fibres du faisceau pyramidal sont intactes, et que l'altération porte sur des fibres dépendant du système des faisceaux cérébelleux direct et antéro-latéral de Gowers, et reliant ceux-ci.

Mais des cas de Friedreich et Schultze, de Bürr, de Bonnus et Mackay signalent une sclérose du faisceau pyramidal direct, sclérose la plupart du temps très limitée et peu accentuée, il est vrai, et à laquelle il était porté jusqu'alors très peu d'attention. Les deux cas de Philippe et Oberthür, plus catégoriques, méritent qu'on s'y arrête un instant. Dans les deux, il existe une dégénération accusée des deux faisceaux pyramidaux, y compris le faisceau de Türck. Étant donné le degré et la topographie de la dégénérescence, l'altération des fibres pyramidales elles-mêmes ne saurait être mise en doute, car jamais les fibres cordonales, même détruites en totalité, ne peuvent donner naissance à une zone scléreuse aussi étendue, et dont on peut se rendre compte sur les figures des planches. Comparée à celle des cordons postérieurs, la sclérose des cordons antéro-latéraux leur a paru plus jeune, moins accusée dans son évolution, et ces auteurs auraient tendance à penser que la maladie de Friedreich évolue d'abord sur le cordon postérieur, pour atteindre, plus tardivement et d'une façon variable, le cordon antéro-latéral et ses divers faisceaux.

En résumé, les lésions de la maladie de Friedreich, du moins en ce qui concerne la substance blanche de la moelle, se distribuent d'une façon constamment prédominante sur les cordons postérieurs. Puis elles atteignent,

d'une manière pour ainsi dire constante les cordons latéraux, mais en général, suivant une intensité moindre ; par ordre de fréquence, elles s'y distribuent sur les faisceaux pyramidaux croisés, les faisceaux cérébelleux directs, les faisceaux de Gowers. Enfin, dans quelques cas, elles touchent le faisceau pyramidal direct.

D'une façon générale, la substance grise de la moelle est moins atteinte. Cependant sa masse est toujours plus ou moins réduite ; les cornes postérieures sont diminuées dans leur volume et dans le nombre de leurs cellules ; et les colonnes de Clarke sont les parties de la substance grise qui présentent les plus importantes modifications : disparition du réticulum des fibres nerveuses, diminution du nombre des cellules ganglionnaires, atrophie des cellules restantes. Mais, certaines observations récentes, et en particulier, celle de Lhermitte et Artom, ont montré que ces altérations de la substance grise peuvent être très importantes, et même à côté de lésions fasciculaires relativement limitées. Ces altérations peuvent s'étendre aux cornes antérieures : cellules altérées dans toute la hauteur de l'axe gris, au niveau du groupe postérieur, ou antéro-interne, surtout dans la région cervico-dorsale ; ces lésions consistent en une atrophie du corps cellulaire (y compris ses prolongements), du noyau et du nucléole. Le fait est d'autant plus intéressant à signaler que les rares observations qui, jusqu'ici, signalèrent des altérations des cornes antérieures (Friedreich et Schultze, Mirto, Bürr, Simon) ne relataient qu'une faible diminution numérique des cellules et une légère atrophie, et encore sur un segment limité de la hauteur de l'axe gris. Ajoutons que, dans l'observation qui suit, on note encore des altérations assez considérables des cellules de ces cornes.

D'ailleurs, pour être les plus importantes, les lésions spinales ne sont pas les seules, et aux descriptions anatomiques fondamentales sont venues s'ajouter des observations nombreuses, montrant la participation au processus atrophique ou dégénératif, d'une part des racines et des nerfs, d'autre part des parties supérieures du névraxe.

Une récente observation de Dejerine et Thomas[1] a mis en lumière les lésions des racines postérieures, des ganglions rachidiens et des nerfs. Les auteurs ont employé la méthode du sublimé osmique et de l'imprégnation à l'argent.

Les racines antérieures ne présentent rien d'anormal ; grêles et de coloration grise, les racines postérieures offrent une atrophie marquée de leurs fibres et, en particulier, de la gaine de myéline, atrophie plus intense dans le segment

1. Dejerine et Thomas. Les lésions des racines, des ganglions rachidiens et des nerfs dans un cas de maladie de Friedreich. (*Revue neurologique*, 30 janvier 1907.)

central des racines que dans leur segment périphérique, et se retrouvant encore dans leur portion intra-ganglionnaire. Les cellules des ganglions sont normales comme nombre et comme volume.

Au niveau des nerfs périphériques, les fibres nerveuses sensitives sont plus atrophiées que les fibres motrices, et il est à noter que ce processus d'atrophie, qui atteint parfois jusqu'à la disparition complète de la gaine de myéline, va en s'accentuant des centres vers la périphérie.

Les auteurs font remarquer que, envisagé dans sa triple localisation sur les cordons postérieurs, sur les racines et sur les nerfs périphériques, le processus de la maladie de Friedreich présente avec celui du tabes une certaine analogie, mais qu'il s'en distingue néanmoins, outre les différences déjà énoncées en ce qui concerne les lésions médullaires, par certaines particularités ayant trait aux lésions des racines et des nerfs : existence d'altérations du segment périphérique de la racine postérieure, intensité beaucoup moins grande des lésions des racines et des nerfs (intégrité des cylindraxes, persistance relative des gaines de myéline), dont l'atrophie simple ne saurait être comparée au processus actif de dégénérescence dont sont frappées les fibres nerveuses des tabétiques.

L'étude des altérations des segments supérieurs du névraxe, dans la maladie de Friedreich, est de la plus haute importance, car nous aurons à considérer quels rapports elles établissent entre cette « ataxie spinale héréditaire » et l' « hérédo-ataxie cérébelleuse ».

Un premier point mérite d'attirer l'attention : celui de l'existence de lésions bulbaires et même protubérantielles, qui peut-être n'ont pas toujours été recherchées avec la même minutie que les lésions spinales.

Il est classique d'admettre que le bulbe est indemne, sauf au niveau des prolongements des faisceaux de Gowers et de Flechsig, dans les corps restiformes, et au niveau des prolongements des faisceaux de Goll et de Burdach. Encore, n'insiste-t-on pas en général sur la nature de ces lésions. Or, à côté de la diminution numérique des cellules des noyaux de Goll et Burdach, faut-il encore signaler l'existence, dans un certain nombre de cas, d'une atrophie marquée des cellules restantes, fait déjà signalé par Friedreich et Schultze.

L'apparition de manifestations bulbo-protubérantielles, dans plusieurs observations du syndrome de Friedreich, pouvait faire pressentir la présence de lésions plus étendues dans les segments bulbaire et protubérantiel. Lhermitte et Artom constatent des altérations indéniables des pyramides antérieures du bulbe, déjà signalées par Mackay en 1898. Philippe et Oberthür trouvent une prolifération névroglique importante du plancher du quatrième ventricule. Et dans le domaine des noyaux des nerfs craniens, Pic et Bonnamour constatent l'existence d'une sclérose des XIIe, VIIIe et X^e^ paires ; et Lher-

mitte et Artom observent la dégénération du noyau dorsal et du faisceau solitaire du vague. Dans l'observation Mélie F..., qui suit, outre une diminution de volume global de l'isthme de l'encéphale, on constate une atrophie des noyaux du pont, une raréfaction des corps restiformes et des fibres arciformes, la petitesse du faisceau solitaire et une dégénération du noyau dorsal et du faisceau solitaire du vague. Ajoutons que, à l'autopsie de cette malade, morte au cours d'accidents d'arythmie cardiaque et de vomissements, les nerfs pneumogastriques eux-mêmes furent trouvés altérés.

D'autre part, si l'on recherche dans les observations (obs. de Menzel, de la famille Haud... pour ne citer que les plus connues) qui établissent la transition entre le syndrome de Friedreich et l'hérédo-ataxie de Marie, on voit que les lésions bulbo-protubérantielles y sont la règle, et qu'elles sont très accentuées en général. Mais ce serait empiéter sur une discussion qui fera l'objet du chapitre suivant.

De même, nous resterons sur le terrain de la maladie de Friedreich typique, en ce qui concerne la description des altérations cérébelleuses qu'on y a rencontrées. Mais il n'est pas inutile, auparavant, de rappeler les opinions qui furent émises au sujet de l'existence de l'atrophie cérébelleuse et au sujet du rôle qu'elle joue dans le développement de la maladie. — On sait qu'en 1893 des idées nouvelles avaient été émises sur la pathogénie et la nature de cette affection. A cette époque, le professeur Senator [1], de Berlin, soutenait que la maladie de Friedreich devait être considérée comme la conséquence d'une atrophie cérébelleuse, dont les lésions médullaires ne seraient que l'expression secondaire. L'hérédo-ataxie cérébelleuse serait, de la sorte, une maladie de Friedreich arrêtée dans son évolution.

L'instabilité statique, la démarche titubante, le vertige, l'embarras de la parole, le nystagmus, en un mot un grand nombre d'éléments du tableau symptomatique, pouvaient être invoqués en faveur de cette interprétation. A l'idée de Senator, il devait s'agir d'une atrophie congénitale du cervelet développée sur un fonds de prédisposition familiale, et avec laquelle devait coïncider une atrophie de la moelle et du bulbe. Les observations de Nonne et de Menzel, dans lesquelles les autopsies relatent à la fois une atrophie du cervelet et de la moelle, apportaient un appoint à cette théorie.

Les objections n'y ont pas manqué; une seule d'ailleurs suffit : l'atrophie du cervelet est loin d'être constante. Et, pour Schultze, comme pour Friedreich, l'ataxie héréditaire est une affection primitive du névraxe rachidien et des racines médullaires. Or, en 1894, s'établit cette notion classique qu'il existe, sur le même plan que la maladie de Friedreich, mais séparée nettement par

1. Senator. Sur l'ataxie héréditaire. (*Berliner klinische Worchenschrift*, 1893, n° 21.)

des différences essentielles, anatomiques et cliniques, une affection dont P. Marie a donné la première description : l'hérédo-ataxie cérébelleuse; c'est à elle qu'appartient l'atrophie du cervelet.

Nous arrivons là au cœur de la discussion ; mais avant de l'aborder, rappelons que les premières autopsies ont été certainement insuffisantes, tant en raison de la moindre perfection des procédés techniques qu'en raison du courant même des idées.

Depuis que la voie fut ouverte à la recherche de lésions jusqu'alors considérées comme l'exception dans la maladie de Friedreich, le cervelet a été mis en cause dans nombre d'autopsies. Deux cas, récemment étudiés dans mon service, nous ont donné la preuve des rapports qui existent entre ces deux formes d'ataxie hérédo-familiale ; la forme spinale et la forme cérébelleuse.

Je rappellerai en quelques mots l'histoire clinique du premier cas ; il concerne une malade dont j'ai déjà publié l'observation clinique.

Observation clinique. — Il s'agissait d'une jeune femme, Mélie F..., âgée de trente ans, à l'époque où je la présentais à mes élèves. Ses antécédents héréditaires et collatéraux étaient assez chargés. Son père fut atteint d'accidents mentaux qui nécessitèrent son internement temporaire et succomba à quarante et un ans, au cours d'une polynévrite éthylique. Sa mère, grande nerveuse, mourut à l'époque de la ménopause d'un ictus apoplectique ; deux frères et une sœur sont morts en bas âge, et des trois sœurs que la malade possède encore actuellement, deux, assez bien portantes, ont une voix traînante très particulière, et la troisième, soignée autrefois dans le service de mon collègue Pitres, est un type de maladie de Friedreich très complet, avec scoliose, nystagmus, abolition des réflexes et douleurs fulgurantes.

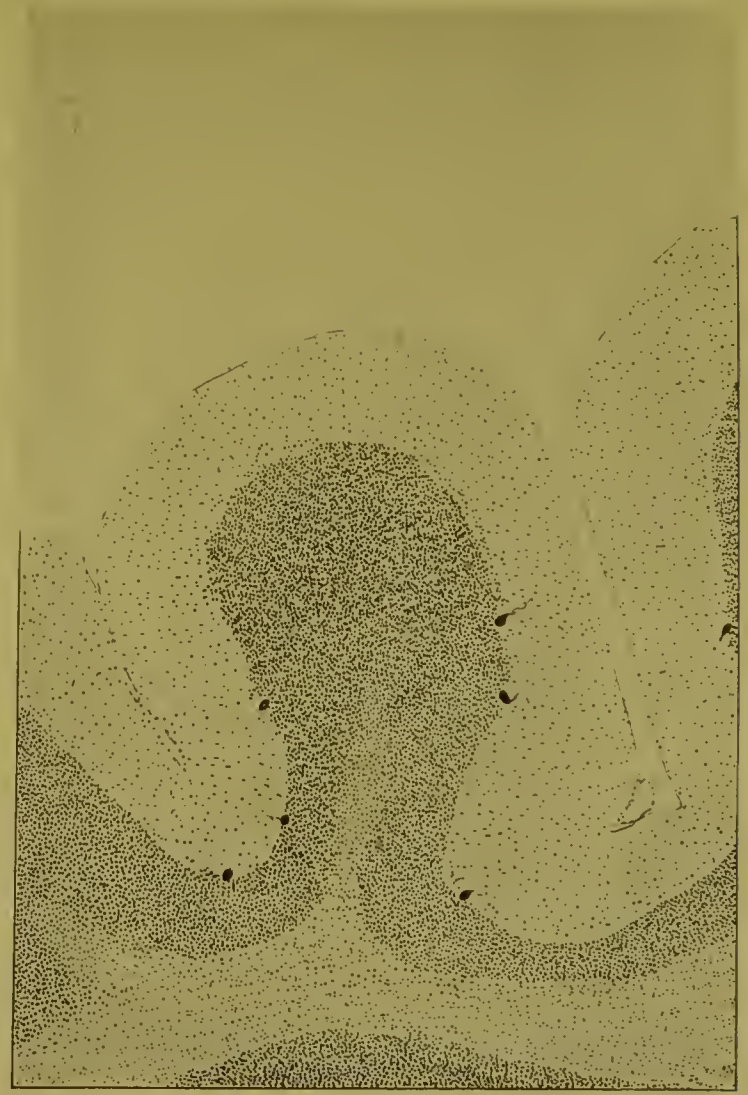
Notre malade eut une enfance difficile, une adolescence orageuse à tous les points de vue, des rapports sexuels précoces, suivis de fausses couches et d'infection utérine; il y aurait même eu des érythèmes cutanés assez suspects... Tout cela entre quinze et dix-huit ans.

Bref, les premiers symptômes apparents de son affection nerveuse ne se signalent guère avant la dix-huitième année et se traduisent d'abord par des vertiges, de la titubation et des douleurs fulgurantes ; puis viennent l'ataxie statique de la tête et du tronc, la scoliose, les troubles de la parole.

Lorsqu'elle entra dans mon service, en septembre 1896, la malade ressentait de vives douleurs, à caractère fulgurant, dans les membres inférieurs, ainsi que des crampes et des fourmillements, avec conservation absolue de sa sensibilité objective à tous les modes. Pas d'atrophie musculaire appréciable. La force segmentaire, conservée à droite, était très amoindrie à gauche, aussi bien dans les membres supérieurs que dans les membres inférieurs.

La marche était impossible sans aide, tant en raison de cette faiblesse que de l'ataxie motrice. Toute précision dans les mouvements était impossible : la malade n'arrivait que très difficilement à porter l'index sur un point déterminé de son visage ; l'écriture

Coupe de l'écorce d'un cervelet normal.



H Delarue, Editeur

Coupe de l'écorce du cervelet de Mélie F...

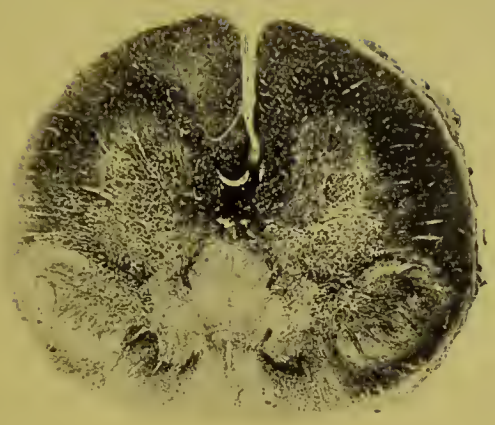


Figure 1

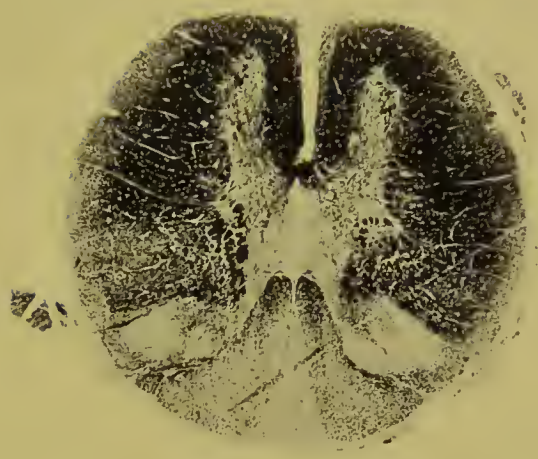


Figure 2

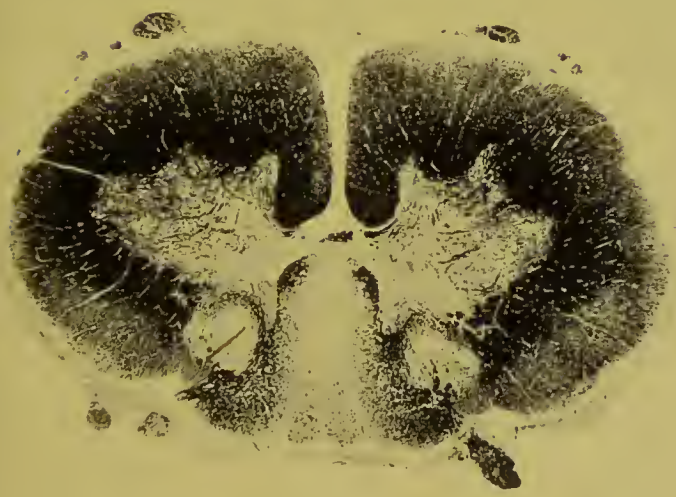


Figure 3

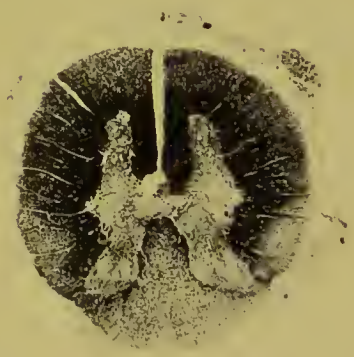


Figure 4

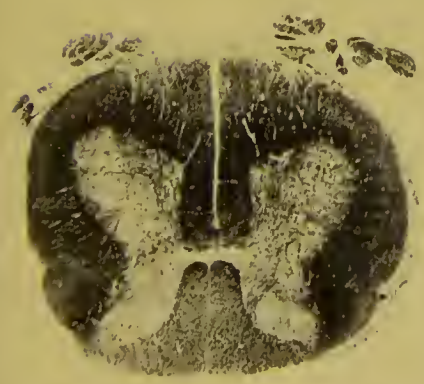


Figure 5

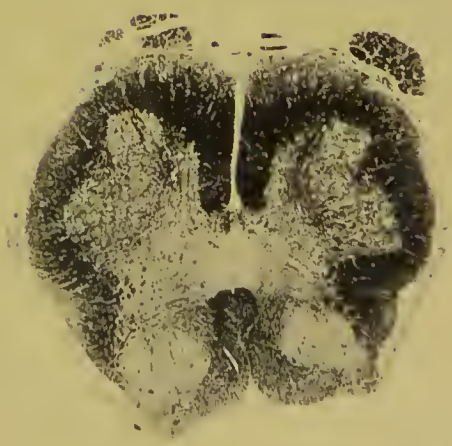


Figure 6

H. Delarue, Editeur

Coupes du bulbe et de la moelle. — Autopsie de Mélie F...

1. — Coupe à la partie inférieure du bulbe.
2. — Coupe de la moelle au niveau de la 3me cervicale.
3. — Coupe de la moëlle au niveau du renflement cervical.
4. — Coupe de la moëlle à la partie inférieure de la région dorsale.
5. — Coupe de la moëlle au niveau du renflement lombaire.
6. — Coupe de la moëlle au niveau du cône terminal.

est presque impossible, et les mouvements les plus usuels des membres supérieurs sont très incertains. L'ataxie statique est moins prononcée.

La parole lente, traînée, était à peine compréhensible. Malgré des pleurs et du rire parfois explosifs, l'intelligence était intacte et est restée telle jusqu'à la fin.

Il existait en outre une très scoliose caractéristique, à concavité droite, au niveau des premières vertèbres dorsales Sa tête était constamment oscillante et retombait sur l'une ou l'autre épaule.

Du côté des yeux, on notait un certain nystagmus transversal, mais l'acuité était normale et jamais on ne constata de troubles pupillaires, ni de paralysies de la musculature externe.

Quant aux réflexes, je dois dire que, au moment de son entrée, notre malade présentait des réflexes tendineux normaux. Les réflexes patellaires étaient même forts; le réflexe plantaire resta en extension jusqu'à la fin de sa vie; il y avait, du reste, un pied creux de Friedreich typique. Au cours des examens ultérieurs, on nota soigneusement l'état des réflexes, et deux ans après son entrée, ils étaient déjà diminués, et ils finirent par disparaître complètement; ce furent, d'ailleurs, les réflexes patellaires qui persistèrent le plus longtemps, leur absence complète ne fut constatée que peu de semaines avant la mort. Je m'étais cru autorisé à porter dès le début le diagnostic de maladie de Friedreich; et l'évolution de la maladie semblait bien m'avoir donné raison.

Au commencement de l'année 1902, Mélie F... fut prise de lipothymies, d'un état syncopal et nauséeux presque constant avec une grosse arythmie; puis, après plusieurs crises asystoliques, sans lésions orificielles appréciables à l'auscultation, elle succomba.

Autopsie. — Son autopsie est faite par MM. Philippe et Oberthür, vingt quatre heures après la mort, après injection préalable des centres nerveux au formol.

Les *centres encéphaliques* sont relativement petits; le cervelet n'est pas sclérosé, mais il ne semble pas avoir ses dimensions normales, les lamelles sont rapprochées les unes des autres; de même, les circonvolutions cérébrales, quoique régulières, sont plus minces que normalement. La protubérance, le bulbe, les pédoncules cérébraux sont relativement grêles. Pas de méningite. Un petit tubercule ancien, fibreux, siège au niveau du pôle occipital gauche.

La *moelle* est très grêle, aplatie à la région cervico-dorsale; il existe, à la région postérieure, une pie-mérite fibreuse assez adhérente; les racines postérieures, sont, dans toute la hauteur, petites et translucides. A la coupe, on voit, à la région dorsale et cervicale, un cordon postérieur translucide résistant à la section, ainsi que des taches scléreuses dans la partie externe du faisceau antéro-latéral.

Les *nerfs périphériques* sont petits; le pneumogastrique surtout est très grêle, d'une coloration grise.

Les *muscles* sont un peu infiltrés et jaunâtres.

Du côté des *organes thoraciques* et *abdominaux*, nous notons les modifications suivantes :

Péricardite légère, non symphysaire, avec épanchement louche. Myocarde jaunâtre et mou, pas d'athérome, pas de lésions valvulaires. Le ventricule gauche est dilaté.

Foie muscade, assez volumineux. Poumon cardiaque, en état de carnisation avec quelques infarctus. Reins décolorés.

Etude histologique. — Le système nerveux a été débité complètement et placé dans divers réactifs. Quelques morceaux de moelle, de cervelet et d'écorce cérébrale ont été mis directement à l'alcool ou au liquide de Fol pour les méthodes de Nissl et de Weigert-Anglade. Le cervelet, la protubérance, le bulbe et la moelle ont été mis au Müller et débités ensuite en coupes sériées.

Il a été fait en même temps des préparations d'un névraxe normal pour servir de terme de comparaison. Les constatations histologiques, sont les suivantes :

A. *Écorce cérébrale.* — Elle ne se distingue d'une écorce normale que par la gracilité de son ensemble et de ses éléments ; les fibres tangentielles et les divers plexus sont réguliers et bien fournis, mais les fibres sont d'une extrême minceur, les couches cellulaires sont tassées ; les éléments en sont normaux et se colorent bien. Aucune altération vasculaire ou névroglique ; pas de méningite.

B. *Écorce cérébelleuse.* — L'atrophie constatée macroscopiquement est bien plus manifeste au microscope ; c'est une atrophie globale et diffuse, sans sclérose, en rapport avec les lésions microscopiques qui sont les suivantes :

1° *Cellules de Purkinje.* — *a*) Diminution de nombre partout, avec prédominance pour certaines régions irrégulièrement distribuées. Ces cellules ne forment pas d'amas ; elles sont placées une à une, quelquefois deux à deux. Sur de longs intervalles, ces cellules ont complètement disparu. Cette diminution de cellules est irrégulière ; étant au maximum sur une lamelle cérébelleuse, elle n'est plus constatée sur la suivante.

b) Les cellules qui restent sont petites, bien que pourvues encore de prolongements nombreux, souvent assez ramifiés ; beaucoup sont en voie de désintégration dégénérative, pâles, avec des chromatophiles peu abondants, un noyau petit, très faiblement teinté par le bleu polychrome de Unna et pourvu d'une membrane nucléaire plissée ; elles donnent bien l'impression d'éléments en train de subir une atrophie dégénérative, semblable à celle que l'on observe, par exemple, dans les grandes cellules des cornes antérieures de la moelle, au cours de la poliomyélite chronique. Mais ici, il n'y a pas de surcharge pigmentaire.

2° *Autres cellules nerveuses.* — *a*) *Couche moléculaire*, très diminuée de hauteur, sans doute par la disparition des prolongements des cellules de Purkinje qui se perdent dans cette couche.

De plus, les cellules nerveuses de cette même couche sont petites, souvent étoilées, moins nombreuses ; elles ne forment pas ces dispositions régulières, en stries ou en colonnes, que l'on observe normalement.

b) *Couche des grains.* — Qu'on examine chacun de ces grains ou leur amas, on trouve des modifications. Chacun d'eux est plus petit qu'à l'état normal, et chaque amas est composé d'un moins grand nombre d'éléments.

En résumé, il existe, au niveau des cellules de l'écorce cérébelleuse, un processus d'atrophie dégénérative qui paraît en pleine évolution. Ce processus ne s'accompagne pas de sclérose névroglique appréciable.

3° *Fibres nerveuses myéliniques.* — La coloration de Weigert-Pal montre une diminution considérable des fibres nerveuses, partout, sauf au niveau des noyaux dentelés (ceux-ci, ainsi que la région adjacente, paraissent sains et riches en fibres myéliniques); cette diminution porte sur les fibres fines de la couche des grains, sur le faisceau axial de chaque lamelle cérébelleuse, sur le centre ovale proprement dit. Les fascicules sont plus petits, moins fortement colorés, souvent avec des espaces clairs, sans que, toutefois, on puisse apercevoir des couches de sclérose compacte, à proprement parler.

C. *Pédoncules cérébelleux.* — Les pédoncules cérébelleux, surtout le pédoncule inférieur (corps restiforme) et le pédoncule moyen (fibres transversales de la protubérance) sont atrophiés, sans grosse sclérose. Très vraisemblablement, il s'agit encore d'une dégénération secondaire à la disparition des cellules d'origine.

D. *Protubérance. Bulbe.* — Ici les lésions sont plus discrètes et, en raison de la multiplicité des systèmes de fibres, moins apparentes à première vue. Bien entendu, la méthode de Marchi n'est, dans ce cas, d'aucun secours, vu la lenteur avec laquelle le processus s'est opéré. Toutefois, outre la diminution de volume notable de l'isthme de l'encéphale, certaines modifications sont assez nettes. Les noyaux du pont, ainsi que les fibres qui en émanent, sont atrophiés; plus bas, à la partie supérieure du bulbe, on voit les corps restiformes réduits de volume et clairsemés comme fibres.

Pareille raréfaction s'observe également dans les fibres arciformes externes, les fibres arciformes inter-trigéminales et le feutrage inter-olivaire. Plus bas, les noyaux de Goll et de Burdach sont tout à fait démyélinisés, et les fibres qui s'y rendent sont peu abondantes.

A noter également, la petitesse et la pâleur du faisceau solitaire et les lésions dégénératives du noyau dorsal du vague.

E. *Moelle. a) Cordons postérieurs.* — Ils sont atteints dans toute leur hauteur, avec prédominance des lésions dans la région lombaire et dorsale. Il s'agit ici d'une dégénération assez diffuse et ayant une localisation sensiblement identique du haut en bas de l'axe médullaire. En aucun point, il n'existe une véritable disparition des fibres, mais leurs dimensions sont très inégales, beaucoup sont très petites, d'aucunes réduites à leur cylindraxe; d'autres ont une enveloppe myélinique à peine visible, d'autres enfin sont contournées en spirale, suivant les ondulations de la névroglie assez végétante qui les entoure. En certains points, cette sclérose névroglique est dense et affecte la disposition en « tourbillons »; en d'autres points, elle est plus faible et rappelle la sclérose tabétique.

Les portions les plus démyélinisées sont surtout les portions centrales des cordons postérieurs; les régions cornu-commissurales et cornu-radiculaires sont plus riches en fibres.

La zone de Lissauer contient un certain nombre de fibres fines. Par contre, les fibres arquées (sensitivo-réflexes de Kölliker) et celles destinées aux colonnes de Clarke sont, presque partout, très peu abondantes.

Il est difficile d'affirmer si les fibres endogènes sont conservées ou non.

b) *Faisceau antéro-latéral.* — Lésions, somme toute, assez diffuses, intéressant avant tout le faisceau cérébelleux direct et assez légèrement le faisceau de Gowers, et s'étendant à la région cervicale et dorsale, sur le territoire du faisceau pyramidal croisé. Quant au faisceau de Türk, outre une dégénération nette au niveau du collet du bulbe, on trouve, sur une hauteur de 1 centimètre, environ, à la région cervicale moyenne, une tache scléreuse, à gauche, au voisinage du fond de la commissure antérieure ; à droite, il semble respecté sur toute son étendue.

c) *Substance grise.* — La substance grise antérieure possède partout un réseau myélinique abondant et un assez grand nombre de cellules motrices, mais elles sont petites et plusieurs sont en état d'involution dégénérative. La substance grise centro-postérieure est, à l'opposé, absolument réduite de volume, pauvre en fibres et en cellules, surtout au niveau des colonnes de Clarke et de la substance gélatineuse de Rolando.

d) *Méninges et vaisseaux.* — Les vaisseaux des cordons postérieurs et les septa conjonctifs qui les entourent sont épaissis et sclérosés. Les méninges postérieures, surtout à la région dorso-lombaire, sont épaissies et adhérentes.

e) *Racines.* — Les racines antérieures sont saines, les racines postérieures sont, au contraire, entièrement dégénérées à la région lombaire et dorsale inférieure et deviennent plus abondantes en fibres à mesure que l'on s'élève.

f) *Ganglions spinaux.* — Leur capsule fibreuse est hypertrophiée, les fibres à myéline sont sinueuses et fines ; les cellules ganglionnaires, assez abondantes, sont petites, mais n'ont pas subi d'altération bien appréciable.

g) *Nerfs.* — Les nerfs périphériques, bien que petits, ne présentent pas d'altérations microscopiques. Seuls, les pneumogastriques traités après dissociation à l'acide osmique et par la méthode de Marchi, montrent quelques altérations de leur gaine myélinique.

En résumé, il s'agit d'une ataxie familiale du type de Friedreich, réalisant d'une façon complète et pure, au point de vue clinique, le tableau morbide de cette affection, et qui présente à l'autopsie, outre les lésions classiques de la maladie de Friedreich, une atrophie simple, totale et diffuse, du cervelet, de ses pédoncules, de la protubérance et du bulbe. Cette observation vient se placer à côté du cas classique d'Auscher[1], dans lequel l'atrophie cérébelleuse était très considérable, du cas de Ferrero[2], où l'atrophie du cervelet, de la protubérance et des pédoncules cérébelleux, la diminution en nombre et en volume des cellules de Purkinje, sont très analogues à ce que nous avons constaté ici, et du cas de Dejerine et Thomas[3], où il existe une atrophie considérable

1. Auscher. Sur un cas de maladie de Friedreich avec autopsie. (*Thèse de Paris*, 1895.)

2. Ferrero. Sur les formes de transition entre la maladie de Friedreich et d'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Archivio di psichiatria neurop. Anthrop. crim.* 1906, p. 565.)

3. Dejerine et Thomas. *Maladies de la moelle épinière.* 1909, p. 744.

du cervelet portant à la fois sur l'écorce cérébelleuse, sur la substance blanche et sur les noyaux centraux.

Il faut enfin remarquer la diminution relative du volume de l'encéphale, et la constatation d'une certaine gracilité de ses éléments. Cette petitesse du névraxe tout entier a été fréquemment remarquée dans la maladie de Friedreich ; mais une réelle atrophie des fibres ou des cellules de la corticalité n'a été notée jusqu'ici que dans des cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse (observation de Nonne), ou dans ces cas de transition (observations de Menzel, Barker Ferrero), que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

L'HÉRÉDO-ATAXIE CÉRÉBELLEUSE

Ses rapports avec la maladie de Friedreich

SOMMAIRE

Introduction. — La description fondamentale de P. Marie en 1893. La thèse de Londe. Depuis cette époque, les observations d'hérédo-ataxie cérébelleuse pure sont la minorité; les types hybrides sont la majorité.

Observation I. Partie clinique. — Famille morbide comprenant huit malades, en trois générations, atteints de la même affection, et sensiblement au même âge.

Henri R..., atteint vers trente ans de douleurs et crampes des membres inférieurs, puis de troubles de la marche et de la parole. A trente-sept ans, démarche cérébelleuse, tremblement statique, incoordination légère, réflexes tendineux faibles, pas de signe de Babinski. Parole lente, embrouillée, un peu scandée. Pas de phénomènes oculaires; pas de nystagmus.

A quarante-deux ans, intelligence obtuse, rire spasmodique, démarche et station très difficiles, incoordination très marquée. Parole très lente. Réflexes très diminués. Troubles de la déglutition et de l'expiration. Mort dans la cachexie, par infection pulmonaire.

Manifestations analogues chez Louis Z..., cousin du précédent; début à trente-cinq ans par titubation; démarche cérébelleuse, ataxie des membres supérieurs; parole scandée; réflexes normaux.

Diagnostic différentiel de ces deux cas. Ce sont des types de transition entre la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse.

Étude clinique. — Les rapports de la maladie de Friedreich et de l'hérédo-ataxie cérébelleuse au point de vue de leur début et de leur évolution.

Différences et rapports symptomatiques entre la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse ; au point de vue de la démarche, de l'ataxie statique et kinétique, des phénomènes cérébelleux, des troubles trophiques, des manifestations oculaires, des phénomènes bulbo-protubérantiels, des troubles de la sensibilité et des sphincters, et de l'état des réflexes.

Quelques observations d'hérédo-ataxie cérébelleuse pure. Nombreux cas de formes cliniques hydrides, établissant la transition entre les deux affections. Familles morbides mixtes, dont les membres présentent soit un syndrome d'hérédo-ataxie cérébelleuse, soit un syndrome de Friedreich. Au point de vue clinique, on ne peut séparer d'une façon tranchée les deux affections.

Étude anatomo-pathologique. — Première description anatomique : l'atrophie du cervelet considérée comme la lésion fondamentale. Très rares observations anatomiques confirmant cette description. Nombreuses observations comportant des lésions diffuses de l'axe nerveux : Famille Haud..., Famille de Sanger-Brown, etc.

Observation I. Partie anatomique. — Lésions atrophiques du cervelet et des pédoncules cérébelleux. Lésions dégénératives de la moelle sur les faisceaux de Gowers et cérébelleux direct, sur les faisceaux de Goll et de Burdach. Atrophie des colonnes de Clarke et des cornes antérieures. Dégénération des racines postérieures.

Conclusion. — Dans les cas qui, au point de vue clinique, se présentent suivant le syndrome d'hérédo-ataxie cérébelleuse, pur ou plus ou moins associé à des manifestations faisant partie du tableau de la maladie de Friedreich, on peut constater, anatomiquement, *a*) soit, et rarement, une atrophie simple du cervelet; *b*) soit, et beaucoup plus souvent : 1° Une atrophie volumétrique plus ou moins généralisée du névraxe, l'atrophie du cervelet se présentant d'ailleurs sous des aspects histologiques variables; 2° des lésions dégénératives des faisceaux blancs de la moelle et du bulbe, et des lésions atrophiques de leurs cellules ganglionnaires ou de leurs noyaux; ces lésions, sans être toujours identiques à celles que l'on rencontre communément dans la maladie de Friedreich, ont, avec celles-ci, une grande analogie. Il est donc impossible de séparer les deux syndromes, en prenant pour base leur substratum lésionnel.

Peut-on, du moins, les distinguer, de par la nature histologique de leurs altérations? Les premières descriptions tendaient à considérer l'hérédo-ataxie cérébelleuse comme le fait d'une atrophie simple, et la maladie de Friedreich, comme le résultat d'une sclérose primitive. Cette distinction ne subsiste plus aujourd'hui : atrophie et sclérose se retrouvent dans les deux affections.

D'autre part, l'hérédo-ataxie cérébelleuse n'est pas la seule affection cérébelleuse qui puisse se présenter sous le type d'atrophie simple : l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de Dejerine et Thomas, l'atrophie cérébelleuse primitive de Thomas et I. Rossi. Caractères communs et différentiels, entre ces atrophies non familiales et l'atrophie hérédo-familiale.

En résumé, ni leurs caractères cliniques, ni la topographie de leurs lésions, ni la nature de leurs altérations, ne peuvent permettre de séparer, au point de vue nosologique, la maladie de Friedreich de l'hérédo-ataxie cérébelleuse.

Le syndrome familial cérébello-ataxique. Classification de ses différentes formes. — Théorie de Schultze; théorie de Londe sur les relations de l'hérédo-ataxie cérébelleuse et de la maladie de Friedreich. Les deux affections, de même que les types de transition, ont, comme point commun, l'atteinte du système cérébelleux.

Il y a lieu de décrire, dans le groupe des affections *cérébello-ataxiques*, d'origine hérédo-familiale :

Un type spinal ou maladie de Friedreich;

Un type cérébelleux, ou hérédo-ataxie cérébelleuse de P. Marie;

Un type bulbaire et un type bulbo-protubérantiel;

Un type généralisé.

D'autres types établissent la transition entre le syndrome cérébello-ataxique et les syndromes familiaux de la paralysie spasmodique, de la dystrophie musculaire progressive, de la diplégie, etc. Chaque type familial doit être analysé de telle sorte que sa définition clinique dénonce le système anatomo-physiologique dont il exprime la lésion.

Introduction

Rassemblant les cas épars de Nonne, de Fraser, de Sanger-Brown, de Klippel et Durante, Pierre Marie[1] donnait, en 1893, la première description de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, dans les termes suivants : « Le début se fait ordinairement par l'apparition lente et progressive d'une incertitude plus ou moins marquée des jambes pendant la station et pendant la marche ; parfois, cependant, on a noté, comme premiers phénomènes, des douleurs, fulgurantes ou non, dans les jambes et dans les lombes. Puis, en un espace de temps variable, qui est ordinairement de un à trois ans, l'incertitude des mouvements atteint aussi les mains (ce début par l'incertitude des membres supérieurs, aurait été noté par Sanger Brown, mais est tout à fait exceptionnel). A peu près à la même époque, surviennent des troubles de la parole et de la vision. Un autre phénomène à signaler est celui qui consiste dans la conservation et assez souvent aussi dans l'exagération des réflexes rotuliens ; quelquefois, il existe d'autres phénomènes spasmodiques. Parfois, on note une certaine faiblesse mentale. Quant aux troubles de la déglutition, des sphincters génito-urinaires, s'ils se montrent dans certains cas, c'est d'une façon exceptionnelle. La maladie est essentiellement progressive, mais peut présenter des rémissions. »

Mais, en réalité, il est peu d'observations, publiées depuis, qui aient reproduit intégralement, et pendant toute la durée de la maladie, la description donnée par P. Marie et par son élève Londe[2]; certaines des observations fondamentales, qui avaient servi de base à leur description clinique, se sont plus tard modifiées dans leur tableau symptomatique ; d'autres n'ont pas répondu, à l'autopsie, au type anatomique primordial ; et enfin, les nombreux cas de maladies familiales intéressant le système cérébello-spinal, publiés depuis, ont été pour la plupart des cas hybrides, établissant en général la transition entre le syndrome de Marie et le syndrome de Friedreich, et empruntant quelquefois au syndrome de Strumpell quelques-uns de ses caractères.

1. Pierre Marie. L'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Semaine médicale*, 1893, p. 444.)
2. Londe. L'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Thèse de Paris*. 1895.)

*
* *

L'observation suivante est un de ces nombreux exemples de types familiaux se présentant primitivement sous l'aspect général de la maladie de P. Marie, malgré quelques différences légères apparues dès le début, mais prenant ensuite à la maladie de Friedreich un certain nombre de ses caractères, et apparaissant, au total, comme un type intermédiaire entre les deux affections.

Avant de rapporter l'histoire clinique de ce malade, il est d'un intérêt primordial de tracer le tableau généalogique de sa famille.

J'ai pu obtenir des renseignements complets sur cette famille, jusqu'à la troisième génération, d'autant mieux que le malade a conscience du mal dont il est atteint. Les premiers prodromes ne firent que l'avertir de l'apparition prochaine de l'affection familiale.

Comme l'indique le tableau ci-contre, le grand-père maternel était atteint de la même maladie que son petit-fils; dans la deuxième génération, trois membres sur cinq payent leur tribut; dans la troisième, sur huit descendants, quatre sont touchés; il est possible que certains des membres de la quatrième génération subissent à leur tour la même atteinte lorsqu'ils seront arrivés au même âge.

Tout en n'intéressant pas tous les descendants, cette maladie, qui prend indistinctement hommes ou femmes, est donc essentiellement familiale. Conforme aux lois de l'homotopie et de l'homochronie : 1° elle est toujours semblable à elle-même chez tous les membres atteints; 2° elle débute tardivement, vers trente ans; 3° elle s'aggrave progressivement, conduit le malade à la paraplégie ataxique, à la cachexie et à la mort vers cinquante ans.

Nous avons pu examiner trois membres de cette intéressante famille :

1° Un cousin du malade, absolument sain;

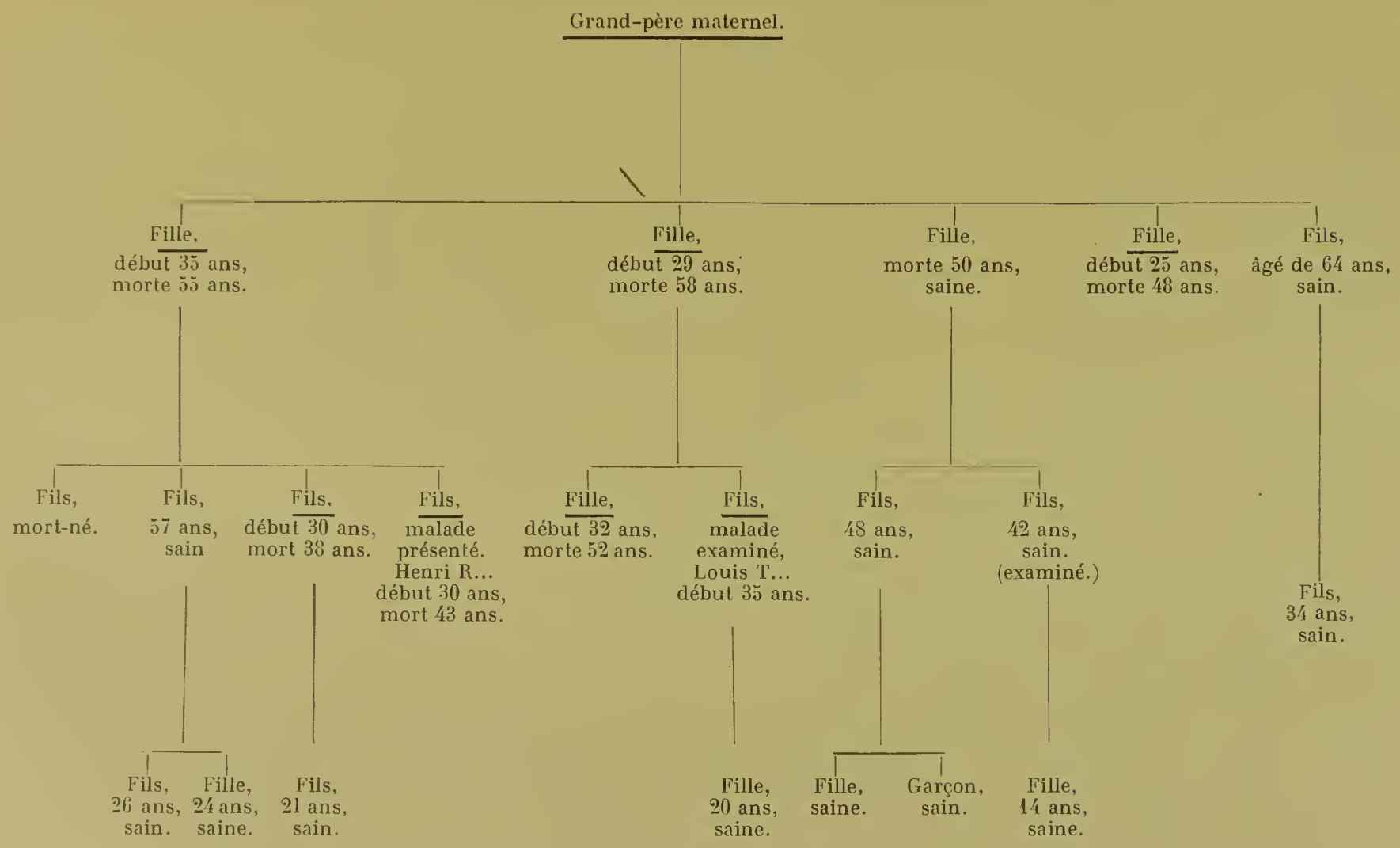
2° Un cousin, Louis T..., atteint d'un syndrome analogue à celui de Henri R..., et dont nous exposerons brièvement la symptomatologie;

3° Henri R..., dont voici l'observation clinique :

Observation I. Partie clinique. — C'est un homme de trente-sept ans, vigoureux autrefois, exerçant la profession de timonier. Né à sept mois, il n'eut cependant aucune des maladies communes à l'enfance, ni convulsions, ni méningite en particulier. Il parlait et marchait aux époques normales; son intelligence et son caractère moral, son instruction primaire, se sont convenablement développés. En somme, on ne note, dans son enfance, aucun stigmate de dégénérescence physique ou morale, aucune trace d'affection nerveuse.

H. Delarue, Editeur

Henri R..., à 37 ans. — Démarche cérébelleuse.



Nota. — Sur ce tableau, les noms des membres de la famille atteints par la maladie sont soulignés par un trait.

Depuis son adolescence, il exerçait le dur métier de matelot. A vingt-deux ans, à Toulon, il contracte une rougeole assez sérieuse; à vingt-quatre ans, à Madagascar, il est pris de fièvres intermittentes. Il nie toute atteinte de syphilis et tout excès alcoolique.

Pour résumer : avant la trentaine, c'était un homme vigoureux, bien portant, indemne de toute manifestation nerveuse, on ne saurait d'ailleurs soupçonner l'existence de quelque trouble de la démarche ou de l'équilibre, en raison même de son métier.

Mais à cette époque, pendant trois ans environ, il ressent dans les mollets des crampes, des douleurs vives, fugitives, durant une minute environ. Plus tard, apparaissent progressivement des troubles de la marche, puis de la parole ; le malade prévoit, dès lors, l'affection dont il va être atteint. Les progrès de la maladie vont lentement, sans troubles cérébraux d'aucune nature, sans phénomènes oculaires ou sphinctériens, sans modification de l'état général. Après avoir suivi sans succès plusieurs séries de traitement électrique, il entre à la Salpêtrière en mai 1900.

Septembre 1900. — Le malade a trente-sept ans. Il ne présente aucune altération de son état général. Son intelligence est normale; doué d'une bonne mémoire, il répond avec une rapidité suffisante aux questions qu'on lui pose; son caractère est constamment sérieux, sans rien d'infantile, et les manifestations de sa joie et de sa tristesse n'ont rien d'exagéré; son sommeil est tranquille. sans cauchemars, sans hallucinations.

Mais voyons le marcher : il avance, hésitant, les jambes écartées, à pas inégaux, avec une flexion exagérée de la jambe sur la cuisse, dénotant une certaine asynergie de la marche ; la ligne de ses pas est irrégulière ; c'est la démarche cérébelleuse. S'il ferme les paupières, ces troubles de l'équilibre s'exagèrent. Dans la station debout, nous ne constatons ni chute cérébelleuse, ni signe de Romberg ; jamais il n'a éprouvé de vertiges auriculaires. Dans les autres mouvements des membres inférieurs, il n'existe pas d'asynergie.

Un léger tremblement statique agite la jambe lorsqu'elle est étendue. Les réflexes rotuliens sont faibles ; ceux du tendon d'Achille sont assez difficiles à percevoir, surtout à gauche. Le réflexe cutané plantaire, difficile à mettre en lumière, semble cependant être en extension. Le pied est normal, sans déformation aucune; il n'y a pas trace d'atrophie musculaire.

Aux membres supérieurs, on ne constate pas de tremblement intentionnel, mais un tremblement statique léger, qui s'exagère dans l'attitude du serment. L'écriture est en zigzag, et les lignes droites, qu'il veut tracer, sont incurvées. Il n'y a pas de diminution de la force volitionnelle; mais, et surtout lors de l'occlusion des paupières. il présente de l'ataxie cinétique coexistant avec un tremblement léger; les mouvements de la main sont imprécis; le malade arrive difficilement à se toucher le bout du nez. Les réflexes du coude sont faibles, à gauche surtout; il en est de même pour ceux du poignet. Comme aux membres inférieurs, pas d'atrophie musculaire, pas de diminution de la force segmentaire, pas de déformations, ni de troubles trophiques cutanés.

La parole est lente, embrouillée, un peu scandée; sans tremblement, ni des lèvres, ni de la langue. Dans le domaine du facial, les mouvements sont intacts : la mimique est normale.

Les organes des sens ne sont pas touchés ; le goût, l'odorat, l'ouïe, sont normaux ; jamais de vertiges, jamais de sifflements d'oreille.

La vue est bonne ; jamais il n'y a eu de paralysie oculaire; on ne trouve de nystagmus dans aucun sens; la pupille, le fond de l'œil sont intacts.

Pas de troubles de la déglutition, ni dans les mouvements du voile du palais ou du larynx. La respiration et le pouls sont normaux ; jamais de vomissements, jamais de céphalées.

Les troubles de la sensibilité subjective, qui ont marqué le début, ont actuellement disparu. La sensibilité objective est normale à tous les modes. La perception stéréognostique, le sens articulaire ne sont pas modifiés. Les masses musculaires, les troncs nerveux sont indolores ; ces derniers ne présentent pas d'hypertrophie.

Il n'y a aucune déformation de la colonne vertébrale.

Pas de manifestations anormales dans le domaine des sphincters.

On peut résumer ainsi le tableau clinique de ce malade :

Désordres de la marche assez semblables à ceux qu'on a coutume de désigner sous le nom d'ataxie cérébelleuse;

Impossibilité de maintenir les membres dans une attitude déterminée quand ils ne sont pas soutenus, ce qui est le propre de l'ataxie statique ;

Légère incoordination motrice aux membres supérieurs ; pas d'ataxie cinétique, à proprement parler, aux membres inférieurs ;

Affaiblissement des réflexes tendineux aux quatre membres;

Lenteur et scansion de la parole.

Février 1905. — L'état du malade s'est considérablement aggravé.

L'intelligence est plus obtuse, le rire est facile, spasmodique; le sommeil est entrecoupé de gémissements. L'exagération de l'asynergie cérébelleuse et de l'ataxie rendent la marche presque complètement impossible, et la station debout est très compromise. Pas de déformation du pied. Pas d'atrophie musculaire ; mais la force segmentaire est diminuée dans tous les membres.

Aux membres supérieurs, l'incoordination est beaucoup plus marquée, l'écriture est absolument impossible; le malade saisit les objets avec une extrême difficulté ; il ne peut les tenir qu'au moyen des deux mains. Les réflexes sont de plus en plus faibles.

La parole est un peu plus lente et plus scandée. Il existe un léger tremblement des muscles de la face et de la langue.

Il n'est toujours survenu aucun trouble ni dans la vision, ni dans la musculature de l'œil; pas de nystagmus.

Du côté des nerfs bulbaires, des modifications importantes sont apparues : il éprouve de grosses difficultés dans la déglutition, il s'engoue facilement, il ne peut plus faire d'effort expiratoire tant soit peu énergique, il n'arrive pas à tousser, ni à cracher. Le pouls est assez rapide : 90 à 100.

Les sphincters, la colonne vertébrale restent intacts.

Mort en 1906. Le malade était âgé de quarante-trois ans. Dans les derniers temps de sa vie, la station debout et la marche étaient totalement impossibles. Les réflexes n'étaient plus perceptibles, l'intelligence de plus en plus affaiblie, d'une façon globale. Pas de

troubles trophiques ni de déformations. Pas de troubles sphinctériens, sauf dans la période de gâtisme terminal. Le malade est mort dans la cachexie, enlevé par une infection pulmonaire, que les troubles de déglutition et les phénomènes respiratoires (parésie des mouvements expiratoires) avaient rendue fatale.

Le même syndrome, moins l'affaiblissement des réflexes tendineux, nous le retrouvons chez son cousin Louis T..., fils de la tante maternelle du malade.

En quelques mots, voici son observation :

Sans aucun antécédent personnel, il s'est aperçu, à l'âge de trente-cinq ans, d'une difficulté progressive de la marche et d'une certaine titubation.

Actuellement, à trente-neuf ans, il présente une démarche cérébelleuse caractérisée, analogue à celle de Henri R..., une certaine ataxie des membres supérieurs, une légère scansion de la parole. Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux; le réflexe cutané plantaire est en flexion. Il ne présente aucun trouble de la sensibilité, ni des organes des sens ; ni pied bot, ni scoliose.

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic clinique de cette maladie familiale dont nous pouvons établir le type d'après l'examen de deux de ses victimes. Le caractère familial nous permet d'éliminer, sans aucune hésitation, un grand nombre d'affections, où les troubles de l'équilibration et de la coordination des mouvements surviennent à titre primordial ou accessoire, telles que le tabes, les affections cérébelleuses liées à des lésions en foyer, la paralysie pseudo-bulbaire, etc.

Parmi les affections essentiellement ou fortuitement familiales, il en est deux dont le cadre symptomatique renferme plusieurs des caractères de la maladie de Henri R..., c'est la sclérose en plaques et la maladie de Friedreich.

Avec la sclérose en plaques, notre malade a très peu de points de ressemblance : le tremblement? encore n'est-il pas intentionnel ; la démarche? elle est cérébelleuse et non spasmodique. Faut-il rappeler qu'il ne présente ni nystagmus, ni trouble oculaire quelconque, et que les réflexes sont diminués?

De la maladie de Friedreich, il a les troubles de la parole, l'ataxie statique, la démarche, l'incoordination motrice et l'affaiblissement des réflexes; mais il n'en a ni le début précoce, ni la scoliose, ni le pied bot.

Par son début tardif et son évolution lente, par la démarche cérébelleuse, le facies morne et étonné, par la torpeur intellectuelle des derniers temps, cette affection se rapproche de près du tableau clinique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse. Toutefois, sa symptomatologie n'est pas totalement superposable à la description de P. Marie. D'une part, Henri R... n'a présenté aucun des

troubles oculaires presque constamment observés jusqu'ici dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse : pas de paralysie des muscles extrinsèques, pas de modification des réactions pupillaires, pas de diminution de l'acuité visuelle, ni même de nystagmus. D'autre part, et à une date encore rapprochée du début de l'affection, les réflexes se sont considérablement affaiblis, alors que leur exagération est considérée, d'ordinaire, comme un signe d'importance capitale au point de vue du diagnostic.

Le cas d'Henri R... occupe donc une place encore mal déterminée, au point de vue nosographique, entre la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse.

*
* *

Étude clinique

Si de telles formes hybrides ont créé de sérieuses difficultés dans le classement nosologique, elles ont eu l'avantage de nous montrer que, en clinique, il n'existait pas de démarcation entre les deux types extrêmes de l'ataxie familiale.

En effet, sur quoi se basait-on pour les distinguer ? sur l'âge d'apparition ? Mais les cas de Dreschfeld et ceux de la thèse de Bonnus[1] nous ont appris qu'il existait des Friedreich vrais, au début tardif. Et ceci est d'autant moins discutable que le deuxième cas de sa thèse, auquel j'ai fait allusion dans le précédent chapitre, a reçu une vérification anatomique complète. Le fait a, d'ailleurs, été souvent confirmé depuis ; soit que, dans une même famille, l'un des membres soit atteint plus tardivement, soit que le début se fasse à un âge aussi avancé chez chacun des malades : qu'il suffise de citer la famille de W. J. Potts, où, sur cinq enfants, trois furent atteints, respectivement à vingt-huit, trente-deux, trente-six ans[2], et celle de Sinkler[3] concernant cinq cas débutant entre vingt-cinq et vingt-sept ans.

D'autre part, l'hérédo-ataxie cérébelleuse peut quelquefois commencer dans le jeune âge, entre dix et quinze ans, comme l'indiquaient déjà Romanoff et Rossolino en 1899 ; même, les accidents ont, dans certains cas, débuté de plus en plus tôt dans les générations successives, comme l'ont observé R. Voisin et Macé de Lepinay[4] chez de tout jeunes enfants dont les parents ont été pris à l'âge mûr.

1. Bonnus. La maladie de Friedreich à début tardif. (*Thèse de Paris*, 1898.)
2. W. Potts. *The neurol. Soc. Of. the Unit. Kingdom*, juillet 1906.
3. Sinkler. Maladie de Friedreich. Treize observations. (*New-York Med. Journ*, 13 janvier 1906.)
4. R. Voisin et M. de Lépinay. Cinq cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse dans une même famille. (*Société de neurologie*, 2 mai 1907.)

D'ailleurs, on note parfois dans les antécédents des hérédo-ataxiques cérébelleux, comme dans ceux des hérédo-ataxiques spinaux, l'existence, dès les premières années de la vie, de troubles de l'équilibre, légers et latents, indiquant l'insuffisance congénitale de leur appareil nerveux.

On a remarqué, d'autre part, que l'hérédo-ataxie cérébelleuse atteint, plus souvent que la maladie de Friedreich, un nombre relativement considérable de générations de la même famille, et qu'elle ne se présente guère, comme celle-ci en offre parfois des exemples, sous une forme isolée[1]. La cause en est évidemment dans ce fait que le syndrome d'hérédo-ataxie débutant généralement à un âge plus avancé, laisse aux malades le temps de procréer ; il n'y a donc pas encore lieu d'établir sur ce point une réelle distinction entre les deux affections.

Plus important, peut-être, serait ce fait, que nous avons précédemment signalé, que le syndrome de Friedreich subit assez souvent l'influence d'une maladie infectieuse, paraissant survenir comme cause provocatrice des premiers phénomènes, ou déterminant un coup de fouet sur la marche de l'affection. Or, par contre, cet élément ne paraît guère intervenir dans l'évolution de l'ataxie cérébelleuse héréditaire. Mais cette condition étiologique, que nous considérons comme toujours secondaire, par rapport à l'altération congénitale, ne pourrait être l'objet d'une opposition entre les deux syndromes.

*
* *

A vrai dire, la distinction clinique à établir entre les deux syndromes repose surtout sur leurs particularités symptomatiques. De leurs descriptions classiques, il ressort les analogies suivantes : début par des troubles de la démarche et de la motilité des membres inférieurs, incoordination des mouvements, oscillations statiques de la tête et du tronc, parole irrégulière, lente, saccadée et explosive, parfois scandée, nystagmus ; et, d'autre part, des différences symptomatiques, à savoir une démarche particulière à chacune des deux affections, des phénomènes cérébelleux dans l'une, et une ataxie vraie dans l'autre, la diminution ou abolition des réflexes dans le syndrome de Friedreich, l'exagération dans le syndrome de Marie, et, dans ce dernier, l'existence de troubles visuels externes et internes, et l'absence de troubles trophiques.

Mais examinons en détail chacune de ces particularités.

La *démarche*, dans chacune de ces affections, est festonnante, ébrieuse. Mais

1. A noter qu'il existe cependant (voir *Thèse de Londe*) quelques cas isolés d'hérédo-ataxie cérébelleuse dans lesquels les antécédents ne signalent que « des tares nerveuses ».

dans le syndrome de Friedreich, il s'y ajoute de l'incoordination ; elle rappelle celle de l'ataxique ; elle est « tabéto-cérébelleuse », suivant l'expression de Charcot. Dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse, les jambes sont écartées, raides, en extension, et le corps étant penché d'une façon exagérée en avant, le pied de derrière s'avance difficilement en frottant parfois de la pointe. Comme le signale P. Marie, cette démarche rappelle celle des scléroses combinées tabétiques. Pour être réelle, cette distinction n'en est pas moins schématique, d'autant plus que, chez la plupart des malades atteints de l'une ou de l'autre affection, la démarche change considérablement avec l'évolution de la maladie ; et il n'est pas rare de voir, chez ceux qui sont atteints du syndrome de Friedreich, cette spasmodicité plus ou moins marquée qui donne à la démarche de l'hérédo-ataxique une partie de son caractère.

D'un autre côté, si *l'incoordination* est plus marquée dans le syndrome de Friedreich, on sait que, dans le syndrome de P. Marie, il est rare de constater une ataxie cinétique pure, sans un certain degré d'ataxie statique.

Sans doute, les *phénomènes cérébelleux* proprement dits sont la règle dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse, tandis qu'ils manquent parfois et sont, en général, bien moins accentués dans la maladie de Friedreich. Toutefois, ce syndrome cérébelleux, mieux connu d'ailleurs aujourd'hui qu'à l'époque de la première description de l'hérédo-ataxie : démarche cérébelleuse, asynergie, dysmétrie, tremblement kinétique, etc., n'est jamais aussi pur dans cette affection que dans certaines lésions localisées du cervelet, comme l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Et, d'autre part, il faut noter que, souvent, ces troubles cérébelleux ont été rencontrés chez des malades présentant, par ailleurs, le complexus clinique de l'ataxie spinale. Il est, d'ailleurs, à remarquer que certains symptômes, comme les phénomènes athétoïdes, les tremblements choréiformes, faisant partie dès longue date du syndrome de la maladie de Friedreich, sont des manifestations qui rentrent en réalité dans le syndrome cérébelleux, ainsi qu'il est décrit d'une façon classique.

L'*absence de troubles trophiques* est considérée comme un critérium symptomatique plus important. Or, ils manquent parfois dans la maladie de Friedreich ; et d'autre part on les a rencontrés dans le syndrome de P. Marie. Depuis Londe, Botkin, qui signalaient la scoliose, Erb note l'existence du pied bot dans deux cas, Clarke celle de la scoliose et du pied creux ; dans la famille Haud..., le malade de Klippel et Durante, François Haud... présente, dès le début, une certaine scoliose et, à la fin, un léger degré de pied bot varus ; les pieds de sa sœur Amélie étaient en extension dorsale.

La présence de *troubles oculaires* (atrophie optique et amblyopie, troubles des réactions iriennes et paralysies des muscles externes) était considérée, par P. Marie, comme un des caractères cliniques fondamentaux de l'hérédo-

ataxie. Rappelons qu'ils sont très variables, en présence, nature et intensité, dans le syndrome de P. Marie (déjà Brissaud et Londe, en 1894, décrivaient une forme d'hérédo-ataxie sans symptômes oculaires); d'ailleurs, dans le chapitre précédent, nous avons cité des faits nombreux, concernant des syndromes de Friedreich indéniables, et où a été relatée l'existence d'une atrophie optique (Taylor, Cohn, Philippe et Oberthür, Breton et Painblan). De même, n'avons-nous pas vu précédemment que les troubles de la musculature externe et interne de l'œil sont bien plus fréquents qu'on ne l'avait cru au cours du syndrome de Friedreich? Notons enfin que le signe d'Argyll-Robertson est signalé, d'une façon exceptionnelle, par Klippel et Durante, dans un cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse, comme il l'est d'autre part, par Philippe et Oberthür, dans un cas de syndrome de Friedreich.

Les *phénomènes bulbo-protubérantiels*, qui ont été assez souvent signalés au cours de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, ne sauraient eux-mêmes la différencier aucunement du syndrome de Friedreich. Rappelons cependant que les troubles auditifs, mentionnés par Klippel et Durante et, plus récemment, par Variot et Bonniot, et par moi-même, paraissent appartenir davantage à l'hérédo-ataxie. Quant aux spasmes de la face et du cou, notés par Menzel et par Rossolino, je les ai également rencontrés dans un cas de maladie de Friedreich (rapporté dans mes leçons de 1894).

Les *troubles de la sensibilité subjective* sont les mêmes dans les deux syndromes (douleurs radiculaires ou fulgurantes, paresthésies, crampes), de même que certaines manifestations de la sensibilité objective. Peut-être les céphalées, certaines sensations craniennes pénibles, les vertiges, sont-ils plutôt l'apanage de l'hérédo-ataxie cérébelleuse?

La *tristesse*, l'*hébétude*, l'*apathie* sont des manifestations intellectuelles communes aux deux syndromes.

Je dois dire que je ne connais pas, jusqu'ici, de cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse qui aient montré des *troubles sphinctériens*, alors qu'un certain nombre d'observations du syndrome de Friedreich les mentionnent.

Reste enfin la question fondamentale de l'*état des réflexes* dans l'une et l'autre de ces deux affections. P. Marie, Londe et Brissaud voyaient dans leur affaiblissement ou, au contraire, dans leur exagération, le critérium clinique le plus propre à distinguer les deux syndromes hérédo-ataxiques, spinal et cérébelleux.

Or, les observations nouvelles ont montré que, dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse, la réflectivité s'affaiblissait souvent à une période avancée de l'évolution; il en était ainsi déjà dans le cas de Menzel [1], et chez le malade de

1. Menzel. Contribution à l'étude de l'ataxie héréditaire. (*Archiv für Psychiatrie*, 1891.)

Klippel-Durante. Nous voyons même des sujets qui, tout en réalisant en majeure partie les signes du syndrome de P. Marie, voient d'emblée leur réflectivité diminuer progressivement : ainsi, chez notre malade, Henri R...; ainsi, chez la malade de Léri et Labbé[1], qui, tout en appartenant à une famille d'hérédo-ataxiques cérébelleux manifestes, présente une abolition complète des réflexes achilléens et rotuliens et un affaiblissement de ceux des membres supérieurs. Dans le cas de Miura[2], où les lésions se bornaient à l'atrophie généralisée du système nerveux, les réflexes, d'abord conservés sans exagération, disparurent par la suite. Même phénomène fut observé par Senator, Hodge, Peree et Swann.

Et, d'autre part, chez des malades offrant, avec le type Friedreich, la plus parfaite analogie, n'a-t-on pas souvent constaté l'existence d'une réflectivité exagérée au début, ne subissant que tardivement un affaiblissement progressif, et suivant ainsi l'évolution de la réflectivité de nombre de cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse ? Tel le cas de Mélie F..., du chapitre précédent, dont les réflexes patellaires étaient vifs au début de la maladie, tandis que chez sa sœur, atteinte au même âge d'une affection par ailleurs identique, les réflexes tendineux disparurent d'emblée. Les cas de Tressider[3], Brock, Small, Clarke, etc., en sont des exemples.

Il est même des cas de syndromes de Friedreich où ces réflexes sont restés exagérés jusqu'à la fin (Erb, Hodge). On pourrait répondre à cela qu'il s'agit d'une anomalie, et que l'état des réflexes est en corrélation avec l'existence et l'intensité des lésions associées au substratum primordial, en particulier, de la dégénération du faisceau pyramidal. Je le crois en effet; mais ne verrons-nous pas que les mêmes associations ont été vérifiées à l'autopsie des malades mêmes, sur lesquels s'est étayée la description fondamentale de l'hérédo-ataxie cérébelleuse ; et il persiste qu'en clinique, l'état des réflexes sur lequel on se fondait, surtout autrefois, pour établir le diagnostic entre les deux variétés d'ataxie familiale, ne peut fournir à lui seul un critérium suffisant.

Il est, d'ailleurs, des faits saisissants qui marquent nettement les relations intimes unissant les deux syndromes; ce sont ces faits de Sinkler, de Gardner, dans lesquels les membres d'une même famille, atteints du même syndrome ataxique, présentent respectivement des réflexes diminués, exagérés ou normaux.

*
* *

Cette difficulté grande d'établir une séparation clinique tranchée entre

1. Léri et Labbé. (*Société de neurologie*, novembre 1905.)
2. Miura. Sur l'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Revue neurologique*, 1898.)
3. Tressider. Une famille de trois membres atteints d'ataxie héréditaire. (*Lancet*, 1893.)

les deux syndromes ressort d'ailleurs, avec évidence, de l'étude des faits publiés, depuis la thèse de Londe, en 1895, qui, elle-même, contenait déjà la relation de cas intermédiaires, comme le cas de Menzel.

Ces faits nouveaux d'hérédo-ataxie cérébelleuse comprennent, en effet, à côté de quelques cas de syndromes restant relativement purs, mais en si petit nombre qu'ils paraissent être l'exception[1], d'une part, des cas beaucoup plus fréquents où l'hérédo-ataxie cérébelleuse se complique, à un certain stade de son évolution, de manifestations encéphaliques, bulbo-protubérantielles, médullaires, accusant une extension du processus qui verse presque toujours dans le sens de la maladie de Friedreich ; d'autre part, un nombre assez considérable de cas se présentant, dès le début et pendant toute leur évolution, comme des formes hybrides de maladies familiales, dont la symptomatologie complexe se groupe autour de l'ataxie cérébello-spinale. Ces derniers faits sont particulièrement importants à signaler.

Déjà, en 1898, Magnus et Pélizeus avaient présenté des formes hybrides entre la maladie de Friedreich et la maladie de P. Marie.

En 1901, Lenoble et Aubineau[2] publient l'observation de deux frères présentant un syndrome familial intermédiaire à celui de Friedreich et à celui de P. Marie, analogue au cas de Menzel, qui était alors le seul exemple de ce genre anatomiquement vérifié.

Deux cas de Mingazzini et Perusini[3], les cas de Breton et Painblan, les cas de Muller, de Cristopolti, sont autant de faits de transition empruntant au syndrome de l'ataxie spinale et à celui de l'ataxie cérébelleuse un certain nombre de leurs traits, auxquels s'ajoutent selon les cas des manifestations spasmodiques, bulbo-protubérantielles, pédonculaires ou cérébrales.

En 1906, Gilbert Ballet et Taguet présentaient à la Société de neurologie deux malades, le frère et la sœur, atteints d'une affection similaire, « modalités cliniques symptomatiques d'une même lésion, plus ou moins

1. Les cas récents de Brissaud (*Société de neurologie*, 4 novembre 1909), de Voisin et Macé de Lépinay (*Société de neurologie*, 2 mai 1907), paraissent être des types purs d'hérédo-ataxie cérébelleuse, du moins au degré d'évolution où ils ont été présentés. Toutefois, les cas de Voisin et Macé de Lépinay sont déjà anormaux, en ce que le début de l'affection, chez les membres de la troisième génération, est très précoce (au-dessous de sept ans et de trois ans). De plus, ces faits n'ont pas reçu la confirmation anatomique. Il n'est guère, depuis la deuxième observation de Nonne, que les cas d'Holmes, concernant trois frères et une sœur, tous pris entre trente-trois et quarante ans d'un syndrome classique d'hérédo-ataxie cérébelleuse, qui confirment la description classique en présentant, au point de vue anatomique, une atrophie cérébelleuse, avec dégénération primaire des éléments nerveux de l'écorce du cervelet et disparition des cellules de Purkinje sur la plus grande étendue de l'organe.

2. Lenoble et Aubineau. *Revue neurologique*, 1901, p. 393.

3. Mingazzini et Perusini. *The Journal of mental pathology*, 1905.

diffuse, portant sur l'organe de l'équilibre » : début vers treize ans, pied bot de Friedreich; troubles de la parole; démarche ébrieuse et asynergie; exagération des réflexes ; en plus, chez la sœur, troubles de la sensibilité, chez le frère, ophtalmoplégie externe.

La même année, avec mon ancien chef de clinique, le Dr Rose, je présentais, à cette même Société, une famille de trois malades, la famille Lerm..., chez lesquels les troubles de l'équilibre et de la démarche, les troubles de la parole et de la déglutition, l'exagération des réflexes, constituaient un ensemble suffisant pour poser le diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire. Mais, sans parler de l'absence de signes considérés comme de première importance dans la description primitive de l'hérédo ataxie cérébelleuse (les symptômes oculaires, en particulier), certains phénomènes : d'une part, l'hypotonie musculaire contrastant avec l'hyperexcitabilité des muscles à la percussion, et les troubles de la sensibilité osseuse au diapason, d'autre part, le clonus présenté par l'un des malades, indiquent que la lésion ne saurait être localisée au système cérébello-médullaire de l'équilibre, mais qu'elle intéresse aussi les cordons postérieurs et même le faisceau pyramidal.

Non moins intéressants sont les faits, en nombre assez considérable déjà, qui concernent des familles dont les membres sont différemment atteints, soit du syndrome de Friedreich, soit du syndrome de P. Marie, et quelquefois encore de phénomènes anormaux traduisant simplement une altération congénitale de l'appareil de l'équilibre et du tonus.

Otto Verraguth publie l'observation de six cas d'ataxie familiale, pris dans deux familles reliées par un bisaïeul, et se présentant soit comme des types P. Marie, soit comme des types Friedreich, soit comme des formes de transition.

Glastone rapporte le cas de deux frères, tous deux ataxiques et cérébelleux à la fois, et porteurs d'une ophtalmoplégie externe. L'un d'eux a un pied bot et des réflexes abolis; l'autre, des réflexes exagérés, un rétrécissement du champ visuel, une paralysie des muscles pupillaires.

Dans la famille de Gardner sont atteints : la mère, d'une affection se rapprochant de l'hérédo-ataxie cérébelleuse; un enfant, d'un syndrome semblable; un autre, d'un syndrome de Friedreich; trois autres ont perdu les réflexes rotuliens.

De même, des deux malades de Ferrier et Chassin, l'un offre les caractères classiques de la maladie de Friedreich, et l'autre ceux de l'ataxie cérébelleuse.

En résumé, de l'étude clinique des cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse publiés ces dernières années, il ressort : 1° que le syndrome hérédo-ataxie cérébelleuse se complique assez souvent de diverses manifestations encéphaliques traduisant l'extension du processus au bulbe, à la protubérance, aux pédoncules cérébraux,

et même au cerveau : manifestations d'ailleurs analogues à celles qui s'observent fréquemment dans la maladie de Friedreich ; 2° que, dans la généralité des cas, sa symptomatologie s'enrichit dès le début de la maladie, ou à une période plus avancée de son évolution, de manifestations spinales faisant partie du syndrome de Friedreich ; 3° que dans un nombre assez considérable de cas, l'affection familiale se présente d'emblée sous une forme intermédiaire, qui rend impossible son classement dans l'un ou l'autre des types fondamentaux de l'ataxie héréditaire.

*
* *

Étude anatomo-pathologique

Si la séméiologie clinique, à elle seule, est insuffisante à fournir les éléments d'une distinction tranchée entre la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse, il faut alors se demander si l'autopsie ou l'examen microscopique, peuvent, du moins, apporter des éléments permettant d'établir un diagnostic posthume entre les deux affections?

« Le fait anatomique fondamental, dit Londes, sur lequel est basée cette entité morbide (l'hérédo-ataxie cérébelleuse) est l'atrophie du cervelet », et il ajoute : « La moelle ne présentait aucune lésion microscopique, pas plus dans le cas de Nonne que dans celui de Fraser ; ce fait est gros d'importance, puisque c'est principalement sur lui que repose la distinction anatomique entre l'hérédo-ataxie cérébelleuse et la maladie de Friedreich. »

Or, depuis ces premières observations, bien peu de cas sont venus corroborer cette donnée anatomo-pathologique. Ils peuvent être facilement dénombrés. Sans compter l'observation antérieure de Moure, on connaît celle de Miura [1], dans laquelle le cervelet est petit, les parties étant bien proportionnées ; mais la moelle est également très atrophiée bien que sans dégénérations : ce cas n'est donc pas complètement superposable à la définition. Nonne[2] publie une deuxième autopsie, dans laquelle les lésions consistent en une simple atrophie du cervelet, sans altérations bulbo-spinales ; seuls les nerfs optiques sont atrophiés. Enfin Holmes [3], à l'autopsie de malades répondant complètement au type classique, constate des lésions limitées au cervelet : dégénération primaire des éléments nerveux de l'écorce cérébelleuse, avec disparition des cellules de Purkinje sur la plus grande étendue de l'organe.

1. Miura, *loco citato*.

2. Nonne. Autopsie d'un cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Archiv. für Pschychiatrie*, 1905, fasc. 3.)

3. Holmes. Une forme de dégénération familiale du cervelet. (*Brain*, janvier 1908.)

Mais à côté de ces quelques observations qui confirment la description primitive, d'autres, plus nombreuses, et concernant les malades mêmes sur lesquels fut dessiné le tableau classique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, s'éloignent considérablement du type anatomo-pathologique de Londe.

Déjà les observations de Spiller diffèrent par la nature des lésions. Mais si les autopsies des malades de Sanger-Brown, de Klippel et Durante, observations fondamentales, étaient venues s'adapter à celles des malades de Fraser et Nonne, la consécration définitive était apportée à l'affection décrite par P. Marie. Il n'en a rien été; ces examens anatomiques doivent être plutôt rapprochés de celui que publia Menzel en 1891, où l'atrophie du cervelet s'associe à des lésions médullaires analogues à celles de la maladie de Friedreich : petitesse de la moelle, altérations des cordons postérieurs, des faisceaux pyramidaux, des faisceaux cérébelleux directs et de la colonne de Clarke.

Le sixième malade de Sanger-Brown se rapportait fidèlement au tableau de l'hérédo-ataxie cérébelleuse; notamment, il présentait de l'exagération des réflexes tendineux et de l'atrophie des nerfs optiques. Or, de son autopsie, pratiquée par Meyer, il résulte que l'atrophie du cervelet est au moins douteuse, et qu'il n'existe pas de raréfaction des cellules de Purkinje. Par contre, dans son ensemble, la moelle est diminuée de volume; elle présente une diminution du nombre des cellules de la colonne de Clarke, et des altérations intéressant le faisceau de Goll et le faisceau cérébelleux direct, principalement dans la région cervicale.

Dans deux autres cas de la même famille, étudiés par Barker, le cervelet est un peu diminué de volume, au même titre, d'ailleurs, que le cerveau et la moelle. L'examen histologique révèle une dégénération marquée du cervelet, du bulbe et de la moelle, atteignant la substance blanche et la substance grise, lésions identiques à celles de l'autopsie précédente de Meyer.

L'évolution clinique des malades de Klippel et Durante pouvait déjà faire pressentir que leur examen anatomique différerait notablement du type Nonne-Fraser. Tout en gardant l'aspect général de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, chacun des membres de cette famille Haud... avait présenté certaines manifestations d'origine vraisemblablement spinale; chez François Haud..., à une période avancée de la maladie, on notait un certain degré d'atrophie des extrémités, un commencement de pieds bots varus, et une légère scoliose. Chez Amélie Haud..., les troubles importants de la sensibilité qui, comme chez son frère Louis, avaient marqué le début de l'affection, les pieds en extension dorsale, l'atrophie des muscles des membres inférieurs avec tremblement fibrillaire, le signe de Romberg, le clonus, accusaient un processus spinal.

Ils présentaient, en effet, des lésions médullaires très marquées; et alors

qu'un élève de P. Marie, Switalski[1], publie l'observation de François Haud..., comme un cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse légitime, l'année précédente, Vincelet[2], l'avait citée, dans sa thèse, à côté d'une maladie de Friedreich avérée. Chez François Haud..., le cervelet est plus petit et possède moins de circonvolutions qu'un cervelet normal ; il ne présente pas de lésions microscopiques et le nombre des cellules de Purkinje n'a pas diminué. Dans la protubérance, il existe une atrophie considérable des fibres du pédoncule cérébelleux. Dans le bulbe, il y a dégénérescence du pédoncule et du faisceau de Goll. Dans la moelle, dont les dimensions sont considérablement diminuées dans tous les sens, on constate, en outre, la dégénérescence des fibres dans les cordons de Goll, dans les faisceaux cérébelleux directs et les faisceaux de Gowers ; la substance grise de la moelle est atrophiée avec disparition des cellules.

Chez la sœur, Amélie Haud..., dont l'autopsie fut publiée en 1901 par Thomas et Roux[3], on constate une petitesse relative de tout l'axe cérébro-spinal, bulbe et protubérance, cervelet, moelle et racines. Cependant, si le volume du cervelet est un peu au-dessous de la normale, c'est un cervelet sain d'apparence. Par contre, la moelle présente des altérations de la substance grise (atrophie partielle des grandes cellules ganglionnaires des cornes antérieures, atrophie et disparition des petites cellules de la base de la corne antérieure, atrophie des colonnes de Clarke et absence presque totale des cellules correspondantes), et des lésions de la substance blanche (dégénération partielle des cordons postérieurs, localisée, dans les faisceaux de Burdach, à la région lombo-sacrée, et, dans les faisceaux de Goll, à la région cervicale — dégénération partielle de tout le faisceau antéro-latéral, et totale du faisceau de Gowers — absence du faisceau cérébelleux direct). Au bulbe, il existe une dégénération du cordon latéral et une atrophie du noyau correspondant.

L'autopsie du dernier malade de Klippel et Durante, Louis Haud.., publiée par Rydel[4], a permis de constater des lésions cérébelleuses et médullaires se superposant presque exactement à celles de ses aînés. « Les différences, dit Rydel, sont très peu considérables ; nous avons trouvé une lésion des cordons antérieurs chez Louis Haud... et une raréfaction dans une partie de la substance du cervelet; ni chez son frère, ni chez sa sœur, on ne trouve de lésions analogues. »

1. Switalski. Sur l'anatomie pathologique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1901, n° 5.)

2. Vincelet. Étude de l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich. (*Thèse de Paris*, 1900.)

3. Thomas et Roux. Sur une forme d'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Revue de médecine*, 1901.)

4. Rydel. Sur l'anatomie pathologique d'une forme d'hérédo-ataxie cérébelleuse. (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1904.)

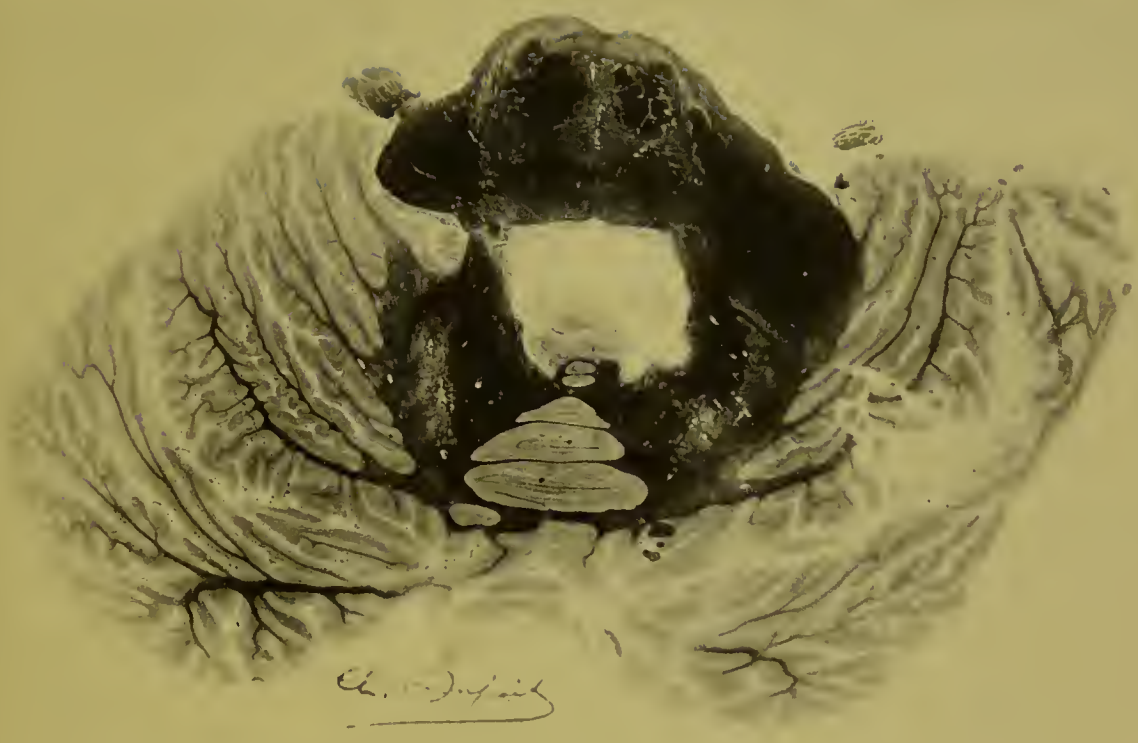


Figure 1

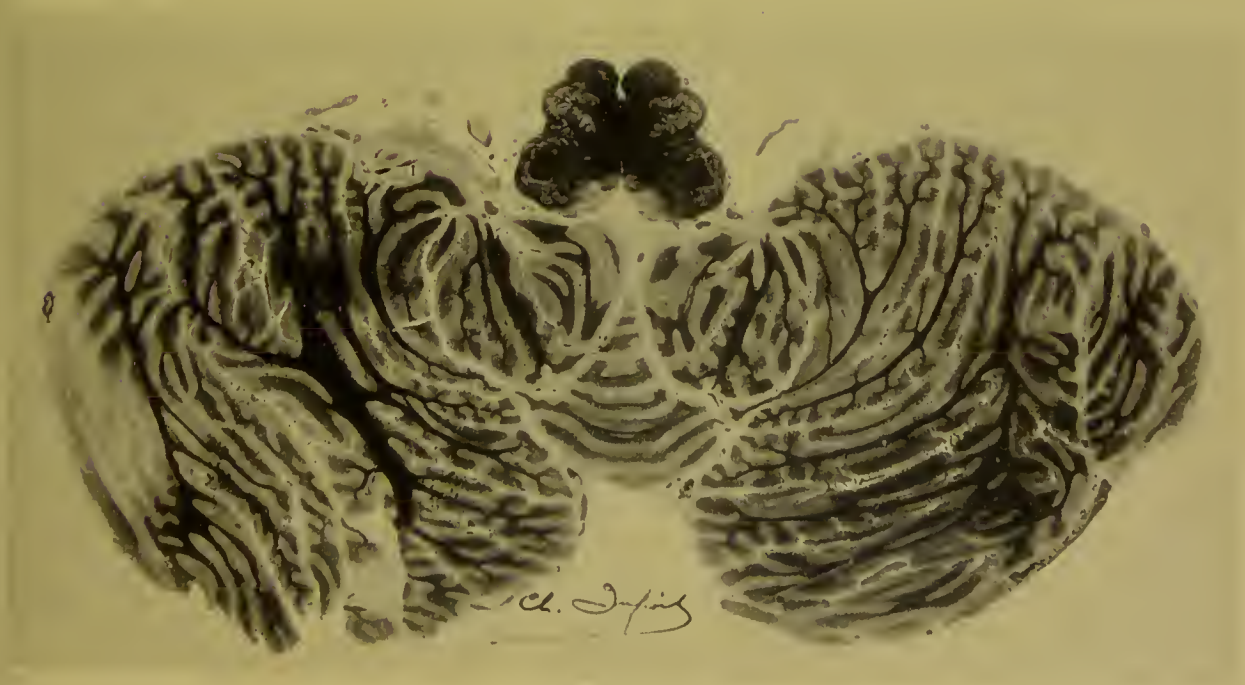


Figure 2

H. Delarue, Editeur

Autopsie de Henri R...

1. — Coupe du cervelet et de la protubérance, au-dessus du milieu du quatrième ventricule.
2. — Coupe du cervelet et du bulbe, au-dessous du milieu du quatrième ventricule.

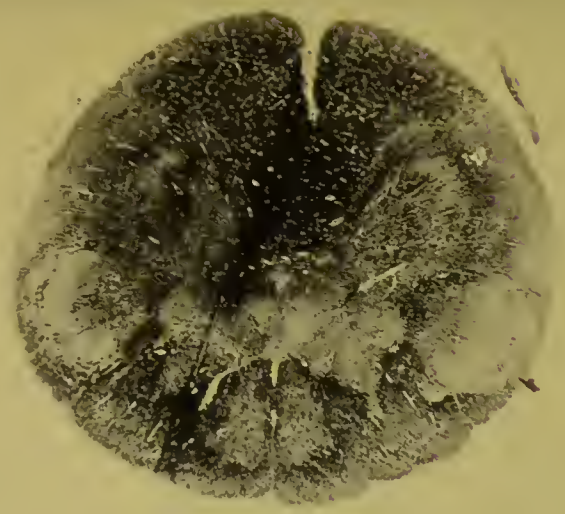


Figure 1

Figure 2

Figure 3

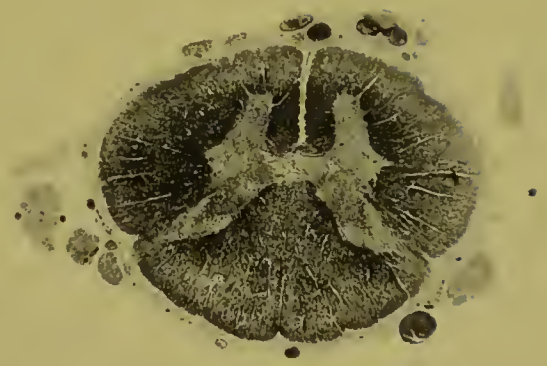


Figure 4

H. Delarue, Editeur

Coupes du bulbe et de la moelle. — Autopsie de Henri R...

1. — Coupe à la partie inférieure du bulbe.
2. — Coupe de la moëlle au niveau du renflement cervical.
3. — Coupe à la partie supérieure de la moëlle dorsale.
4. — Coupe à la partie inférieure de la moëlle dorsale.

Comme on le voit, les examens anatomiques des différents membres des familles qui servirent de base à la description de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, s'éloignent singulièrement du type anatomique de l'atrophie simple de l'appareil cérébelleux, établi d'après les cas de Nonne et de Fraser. Ainsi que le fait remarquer Barker, la famille américaine et la famille française présentent entre elles une grande analogie ; et d'ailleurs, les différences anatomiques légères, qui les séparent, sont les mêmes chez les différents membres de chaque famille : dans la famille Haud..., le faisceau de Gowers est plus touché que le faisceau cérébelleux direct, contrairement à ce qui s'observe dans la famille de Sanger-Brown. Notons en effet avec quelle régularité les particularités anatomiques présentées par chacune dè ces familles ont été retrouvées chez chacun des membres atteints ; et comment l'évolution de leur affection s'est conformée aux lois de l'hérédité, en dépit des diverses circonstances physiologiques et morbides, dont fut entourée la vie de chacun des individus.

Or, si l'on étudie les observations anatomo-cliniques des autres cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse, publiés ces dernières années par Neff, Clarke, Barker, on constate que la présence d'altérations, plus ou moins identiques à celles de la famille Haud... et de la famille de Sanger-Brown, est la règle presque générale.

Nous allons voir que les résultats de l'examen anatomo-histologique du cas Henri R..., dont l'observation clinique se trouve au début de ce chapitre, se rapprochent de très près des constatations faites dans les cas qui précèdent[1].

Autopsie. — Les hémisphères cérébraux sont de dimensions normales. Pas de méningite, ni de lésions des vaisseaux. Le cervelet est un peu diminué de volume, ainsi que les pédoncules cérébraux, la protubérance, le bulbe ; la moelle frappe également par sa gracilité. Les méninges spinales sont entièrement saines.

Cervelet. — Le cervelet est légèrement atrophié dans toutes ses dimensions, mais ne présente pas de modifications macroscopiques. Les méninges sont saines et la consistance du cervelet n'est pas modifiée.

a) *Cortex.* — La couche moléculaire est indemne. La couche des cellules de Purkinje est au contraire notablement altérée. Les cellules de Purkinje sont extrêmement réduites en nombre. On n'en constate plus que dix ou douze sur une lamelle. De grands espaces en sont complètement dépourvus. Le volume des cellules qui restent n'est pas diminué.

La couche des grains n'est pas sensiblement modifiée, le volume de ses éléments est normal, leur nombre est seulement très légèrement diminué.

Il n'existe en aucun endroit de sclérose névroglique ou conjonctive, ni d'altérations vasculaires ou méningées.

b) *Substance blanche centrale.* — Celle-ci est nettement décolorée d'après les méthodes

1. Cet examen a été fait par M. Lhermitte, chef du laboratoire de la Clinique de la Salpêtrière.

de Weigert et de Pal. Les fibres myéliniques sont rares et présentent, en certains endroits, des varicosités, des renflements moniliformes.

c) *Noyaux centraux.* — Les noyaux dentelés ne sont pas atrophiés. Cependant on remarque une diminution du réseau des fibres à myéline, tant au niveau de la face externe du noyau, qu'au niveau de sa partie centrale. Cette raréfaction des fibres myéliniques prédomine cependant au niveau de la cloison. Les cellules nerveuses des noyaux dentelés sont peu abondantes et entourées de nombreux noyaux de névroglie.

Noyaux du toit : diminution du nombre de leurs cellules nerveuses ; prolifération légère de la névroglie.

d) *Pédoncules cérébelleux supérieurs.* — Ils sont grêles, et le nombre des fibres qui les constituent est diminué. Nous avons déjà noté que les fibres de ces pédoncules qui émergent des noyaux dentelés étaient raréfiées. Cette raréfaction s'atténue d'ailleurs sur les coupes supérieures, et dans leur trajet intra-encéphalique, les pédoncules cérébelleux supérieurs apparaissent normaux.

L'entrecroisement des pédoncules est normal, ainsi que le noyau rouge.

e) *Pédoncules cérébelleux moyens.* — Ils sont un peu décolorés à partir du point où ils pénètrent dans la substance blanche centrale des hémisphères cérébelleux, mais leurs fibres constituantes ne présentent pas d'altérations. Les noyaux du pont sont riches en cellules et celles-ci sont normales en tous points ; il n'existe pas de réaction névroglique.

f) *Pédoncules cérébelleux inférieurs et corps restiformes.* — Les corps restiformes sont légèrement atrophiés et on constate qu'un certain nombre de leurs fibres ont disparu. La décoloration est surtout marquée au niveau de la partie centrale, où il existe une source de démyélinisation accusée mais peu étendue. La pâleur du corps restiforme et du pédoncule cérébelleux moyen contraste avec la coloration foncée de la racine descendante du trijumeau : les fibres de cette racine sont en nombre normal et nullement altérées.

g) *Les fibres arciformes* externes sont normales.

h) *Les fibres cérébello-olivaires et les olives bulbaires* présentent des modifications notables. Les olives sont, en apparence, saines; leurs contours sont bien dessinés et la substance grise offre de belles circonvolutions d'une épaisseur normale. Cependant les cellules nerveuses sont nettement diminuées, de nombre surtout, dans la moitié ventrale de l'olive.

Les fibres de la cloison sont raréfiées ainsi que celles qui sortent du hile. Celles-ci sont extrêmement clairsemées et on n'en peut suivre que quelques-unes sur les coupes horizontales du bulbe.

Les noyaux juxta-olivaires ne sont pas lésés.

Cerveau. — Dans aucune région de l'écorce, il n'existe de lésion vasculaire. En de certains endroits, la pie-mère est légèrement épaissie. Par la méthode de Nissl, on constate seulement de très légères altérations cellulaires : chromatolyse, excentration des noyaux, gracilité des prolongements protoplasmiques, accompagnées d'une prolifération modérée de noyaux névrogliques.

Le réseau des fibres tangentielles est peu abondant et les fibres radiaires et interradiaires sont moins grosses que sur un cerveau normal.

Il n'existe nulle part de dégénération. Les noyaux centraux (couche optique, noyau caudé, lenticulaire) sont absolument sains. Le corps calleux et ses prolongements sont en tous points normaux.

Pédoncules cérébraux. — Normaux.

Protubérance. — Son volume est un peu moindre que celui d'une protubérance d'adulte normal, mais les faisceaux moteurs et sensitifs sont normaux. Les pédoncules cérébelleux supérieurs, tout en restant un peu plus grêles que normalement, ne présentent pas trace de dégénération.

Le faisceau longitudinal postérieur et le faisceau central de la calotte sont normaux.

Les noyaux des nerfs craniens et les fibres qui émanent n'offrent pas de modifications.

Bulbe. — Intégrité des faisceaux moteurs ainsi que des noyaux et des fibres intra-encéphaliques des nerfs bulbaires.

Le faisceau latéral du bulbe est pauvre en fibres, comme le corps restiforme, ainsi que nous l'avons vu plus haut.

Le noyau latéral du bulbe ne paraît pas lésé.

Au niveau de la partie inférieure du bulbe, on constate que les cordons postérieurs présentent une dégénération diffuse aussi étendue au cordon de Goll qu'au cordon de Burdach, mais visible seulement par la méthode de Marchi. Les cordons postérieurs apparaissent, en effet, avec cette méthode, comme criblés de granulations noires.

Par la méthode de Weigert, on ne constate aucune dégénération dans le cordon de Burdach, mais une dégénération ancienne du cordon de Goll, surtout prononcée à la partie interne. On peut suivre jusque dans l'intérieur des noyaux de Goll et Burdach les fibres dégénérées; mais les noyaux eux-mêmes ne présentent pas de lésions notables.

Moelle. Faisceaux. Cordons postérieurs. — Région cervicale. — Les fibres myéliniques sont raréfiées dans les zones radiculaires moyennes et les fibres qui restent sont très inégales de taille, séparées par du tissu névroglique. Dans la région cervicale supérieure (C. VI et C. VII), il existe une dégénération analogue au niveau des zones radiculaires moyennes, suivant deux bandes convergentes vers la commissure grise postérieure; celles-ci occupent la partie interne du cordon de Goll et la partie moyenne du cordon de Burdach.

Région dorsale. — Dégénération sur le même type, mais moins prononcée que dans les segments cervicaux.

Région lombaire. — Dégénération diffuse, un peu plus marquée toutefois au niveau de la partie interne avoisinant le septum médian.

Région sacrée. — Les cordons postérieurs sont sains.

Dans les régions lésées et au niveau des zones de dégénération, les vaisseaux sont sains, et la sclérose est uniquement névroglique.

Cordons latéraux. — Région cervicale. — Des deux côtés, le faisceau de Gowers est en grande partie dégénéré, le faisceau cérébelleux direct présente une raréfaction très nette de ses fibres.

Les zones dégénérées présentent une certaine prolifération névroglique.

Faisceaux pyramidaux sains.

Région dorsale. — La région marginale antéro-latérale de la moelle présente une diminution notable de ses fibres. En certains points, celles-ci ont complètement disparu, remplacées par un tissu de sclérose névroglique, surtout au niveau du faisceau cérébelleux direct.

Faisceaux pyramidaux sains.

Région lombaire. — Légère démyélinisation marginale. Pas de lésion des faisceaux pyramidaux.

Cordons antérieurs. — Ne présentent pas de lésions.

Substance grise. — Le canal de l'épendyme est très dilaté dans la région cervico-dorsale.

Corne postérieure. — Peu de cellules nerveuses sont conservées. La colonne de Clarke n'est représentée que par quelques rares cellules atrophiées ; le réseau myélinique est très raréfié et les fibres qui le composent sont irrégulières, moniliformes, pigmentées.

Les collatérales réflexes sont peu altérées.

Corne antérieure. — Sur toute l'étendue de l'axe gris, on est frappé de la disparition de la plupart des cellules radiculaires antérieures ; il en reste quelques-unes, très rares, au niveau du groupe antérieur interne, et celles-ci sont très atrophiées. Le réseau myélinique est peu dense, formé de tronçons de fibres, irréguliers et moniliformes.

Les racines postérieures présentent des fibres grêles très nombreuses par rapport aux fibres d'un diamètre normal ; un grand nombre de fibres ont disparu et sont remplacées par un tissu névroglique peu dense.

Racines antérieures. Extrêmement riches en fibres grêles.

Méninges saines. — En aucun endroit, on ne peut constater de phénomènes inflammatoires. Les vaisseaux sont sains.

Nerfs périphériques. — Ne présentent pas de dégénération, mais une légère sclérose interstitielle.

Muscles absolument sains.

En résumé, l'étude anatomique a montré des lésions évidentes de différents systèmes anatomiques des centres nerveux : 1° de l'appareil cérébelleux ; 2° des voies sensitives spinales ; 3° du système moteur médullaire. Les lésions du système cérébelleux dans ses centres et dans ses voies efférentes ou afférentes sont les plus importantes à considérer.

*
* *

Si donc, dans une vue d'ensemble, on envisage les résultats de l'examen anatomique des observations d'hérédo-ataxie cérébelleuse publiées depuis la description primordiale — un certain nombre de ces autopsies concernant les cas qui ont servi de base à cette description —, on constate : *a*) que l'atrophie isolée

du cervelet est une altération rare, paraissant être le substratum de l'hérédo-ataxie cérébelleuse de P. Marie, dans son type le plus pur; *b*) que, dans la plupart des observations, dites d'hérédo-ataxie cérébelleuse, en réalité types plus ou moins hybrides dès le début ou à un certain degré de leur évolution, l'atrophie du cervelet est variable dans son aspect, inconstante même, et qu'il s'y ajoute, en tous cas, des lésions bulbo-protubérantielles, spinales, et même radiculaires.

Et nous exposerons, ainsi qu'il suit, l'anatomie pathologique de ce groupe de types actuellement connus sous le nom d'hérédo-ataxie cérébelleuse, et dont nous nous réservons de donner une autre classification.

1° L'atrophie simple, loin d'atteindre uniquement le cervelet, porte encore presque toujours sur la moelle, le bulbe et la protubérance, et souvent aussi sur le cerveau (Nonne, Menzel, Barker). D'ailleurs, il est à remarquer que les atrophies considérables des cas Nonne et Fraser n'ont plus guère été relevées.

Même, dans plusieurs cas, le cervelet est relativement moins réduit de volume que le bulbe et la moelle (famille Haud...), et certaines observations, comme celles de la famille de Sanger-Brown, comportent un cervelet de configuration normale. D'autre part, nous avons vu que, dans la maladie de Friedreich, le cervelet participe quelquefois à la réduction de volume qu'offrent les segments inférieurs de l'appareil nerveux; et que même il peut présenter une atrophie volumétrique très considérable, comme dans l'observation précédente de Mélie F..., et comme dans le cas d'Auscher.

De plus, le cervelet, dans les cas rangés sous l'étiquette d'hérédo-ataxie cérébelleuse, s'est présenté sous des aspects différents. Tantôt c'est un cervelet plus petit que normalement, mais avec développement proportionnel des parties constituantes : c'est le cervelet en miniature, résultat d'un arrêt de développement à une époque indéterminée de la vie. Tantôt, il présente des modifications de sa configuration externe, en rapport avec une certaine atrophie de ses éléments constitutifs, mais avec des variations considérables dans l'intensité et même dans la localisation de cette atrophie.

Enfin, l'atrophie cérébelleuse est extrêmement variable au point de vue histologique; l'atrophie en masse de tous ses éléments est un fait plutôt rare ; le plus souvent, cette atrophie prédomine sur la substance grise, par atrophie de cellules de Purkinje; mais dans certains cas aussi, comme dans celui de Rydel, les cellules de Purkinje, ainsi que celles des noyaux centraux, ne présentent aucune anomalie.

Si l'on se reporte au chapitre précédent, on remarque que des modifications histologiques, analogues à celles-ci, ont été observées à l'autopsie de plusieurs cas de maladie de Friedreich (cas de Mélie F.. , cas d'Auscher, cas de Ferrero). On serait donc peu fondé à considérer l'atrophie cérébelleuse, macroscopique

ou histologique, comme un caractère différentiel entre les deux syndromes d'ataxie héréditaire.

2° Dans la presque totalité des cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse, des lésions bulbaires et médullaires, dégénératives ou atrophiques, s'adjoignent aux lésions cérébelleuses.

a) Les altérations bulbo-protubérantielles sont presque constantes, mais très variables, en localisation, en étendue, et en intensité.

Le bulbe est souvent réduit dans son volume, surtout dans la partie inférieure. Il présente d'ordinaire une atrophie plus ou moins considérable de la substance réticulée, portant sur la substance grise et sur la substance blanche, principalement à la partie inférieure, et une dégénération plus ou moins accentuée du cordon latéral, de la terminaison des faisceaux de Goll et de Burdach et des noyaux correspondants.

La dégénération est fréquente de la terminaison du faisceau de Gowers et du cordon latéral du bulbe ; de même la dégénération du faisceau cérébelleux direct et du corps restiforme, surtout dans sa partie centrale.

Les noyaux du bulbe : noyau du cordon latéral, noyaux du nerf vestibulaire (noyau de Deiters, de Bechterew et noyau triangulaire), noyaux du plancher du quatrième ventricule, présentent assez souvent, mais avec une grande variabilité, soit une diminution numérique de leurs cellules, soit une atrophie simple des cellules, soit même des altérations de celles-ci.

Le faisceau longitudinal postérieur présente parfois une raréfaction assez accentuée.

On a constaté, sur les olives, une diminution de l'épaisseur de leurs parois, et surtout la diminution du nombre de leurs cellules, de même qu'une raréfaction des fibres péri-olivaires. Les pédoncules cérébelleux, l'inférieur surtout, sont fréquemment diminués de volume, leurs fibres nerveuses étant raréfiées ; les fibres ponto-transversales sont, parfois aussi, raréfiées et grêles.

b) Les lésions médullaires sont plus constantes encore, ce sont surtout : la dégénération des faisceaux de Goll, de Burdach, et cérébelleux direct ; puis, avec moins de constance et d'une façon moins accentuée, la dégénération des faisceaux de Gowers et pyramidaux croisés ; et aussi des lésions de la substance grise : dilatations ou oblitérations épendymaires, atrophie souvent très considérable de la colonne de Clarke, diminution du nombre et du volume des cellules des cornes antérieures, dans tout ou partie de la moelle ; parfois même, lésions atrophiques de certains groupes cellulaires, dans la région dorsale le plus souvent, et surtout à la base des cornes antérieures ; enfin d'une manière inconstante, raréfaction et atrophie des fibres nerveuses de la corne postérieure.

Même, les racines postérieures et antérieures ont également présenté, dans quelques cas, des anomalies dans le nombre et le volume des fibres nerveuses; le fait était déjà relaté dans la première observation de Nonne.

3° Ces altérations bulbaires et médullaires, considérées dans leur topographie, sans être toujours identiques à celles de la maladie de Friedreich, présentent avec elles la plus grande analogie. Mais, tout d'abord, mettons en fait qu'il est impossible de prétendre qu'il existe un type pur des altérations bulbo-spinales de la maladie de Friedreich, ou de l'hérédo-ataxie cérébelleuse ; il n'y a que des cas particuliers, des types anatomo-pathologiques différents selon chaque famille, et variant même parfois chez chacun des membres.

Ceci dit, si, dans une vue d'ensemble, on compare les lésions qui constituent, en général, le substratum de l'ataxie cérébelleuse et de l'ataxie spinale, on remarque que, dans cette dernière, on observe d'ordinaire une dégénération plus complète et plus totale des cordons postérieurs, surtout pour le faisceau de Burdach, une altération plus constante des faisceaux pyramidaux croisés, l'atrophie plus fréquente de la zone de Lissauer, et une atrophie numérique et constitutive plus intense des cellules des cornes antérieures, des fibres nerveuses de la corne postérieure et des fibres radiculaires. Quant aux lésions bulbo-protubérantielles, elles sont de même nature et de même topographie.

Malgré ces différences, le parallélisme est évident, des lésions bulbo-médullaires dans l'un et l'autre des deux groupes de faits. Si l'on y ajoute les analogies constatées dans les lésions cérébelleuses, et surtout si l'on oppose le nombre considérable des formes de transition au nombre minime des types relativement purs, il est permis d'en conclure que l'ataxie spinale et l'ataxie cérébelleuse ont un substratum commun : l'altération de l'appareil cérébelleux dans ses centres, dans ses voies afférentes et efférentes, à laquelle s'ajoutent, dans des proportions et suivant des types variables, des altérations des systèmes connexes.

*
* *

Existe-t-il du moins, dans l'histologie des lésions de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, des caractères différentiels suffisant à la distinguer? Les observations de Nonne et de Fraser avaient mis en relief l'absence de sclérose, et Londe ajoute : « Peut-être est-ce là la base anatomique de la distinction qu'il faudra établir plus tard entre l'atrophie cérébelleuse scléreuse, accidentelle, non familiale, et l'atrophie cérébelleuse simple, familiale? » Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette façon de voir. Mais on doit dès maintenant rejeter cette ancienne opinion qui voyait, dans ce caractère de simple atrophie, avec proportion normale des éléments, attribué à l'hérédo-ataxie

cérébelleuse, un caractère qui l'eût distinguée de la maladie de Friedreich, considérée comme une sclérose primitive des cordons postérieurs.

Il faut dire tout d'abord que, dans l'état actuel de la question, il paraît très difficile, pour ne pas dire impossible, d'établir la nature intime des divers processus histologiques qui constituent le substratum, tant du syndrome de Friedreich, que du syndrome de P. Marie.

Il est déjà difficile de savoir si la réduction volumétrique du système nerveux, et en particulier de l'appareil cérébelleux, est, dans l'un et l'autre des deux syndromes, le fait d'un arrêt de développement, ou le résultat d'une atrophie régressive de certaines parties de l'appareil bulbo-spinal ou cérébelleux.

Thomas et Roux ont très nettement posé la question dans leur mémoire de 1901, et ils ne veulent point la résoudre d'une façon définitive. La vérité est, sans doute, dans une hypothèse éclectique, qui admet l'existence d'une certaine petitesse congénitale du névraxe, et l'adjonction d'une réduction volumétrique acquise, portant spécialement sur certains systèmes, et tenant à l'atrophie ou à la disparition de certains groupes d'éléments du système nerveux.

Ensuite, comment doit-on considérer les altérations de la maladie de Friedreich? Sont-elles le résultat d'altérations atrophiques d'ordre régressif, amenant à leur suite une dégénération fasciculaire vallérienne ou même rétrograde? Si cette hypothèse est satisfaisante pour certaines dégénérations, comme celles du faisceau cérébelleux direct et du faisceau de Gowers, elle ne peut s'appliquer à toutes, et il paraît certain que le processus dégénératif peut atteindre d'emblée certains faisceaux de la moelle, comme les cordons postérieurs et le faisceau pyramidal.

Mais quelle est l'origine même de ces altérations dégénératives? Doit-on voir dans celui-ci le résultat d'un processus toxi-infectieux, ou le fait d'une simple atrophie régressive? Or, nous avons vu précédemment que, s'il est vrai qu'on observe fréquemment à l'autopsie, dans la maladie de Friedreich, des lésions de sclérose conjonctivo-vasculaire, néanmoins, cette affection ne saurait être considérée comme le fait d'une sclérose périvasculaire relevant d'un processus toxi-infectieux, mais comme une sclérose surtout névroglique, de nature particulière, et pouvant se développer secondairement par rapport à un processus dégénératif primitif.

Dès lors, si elle est en réalité secondaire au processus atrophique et dégénératif, cette sclérose de la maladie de Friedreich n'a pas l'importance primordiale qu'on lui avait attribuée, et ne saurait servir de base à la distinction qu'on a voulu faire entre les lésions cérébelleuses, observées dans cette affection, et l'atrophie simple du cervelet, alors considérée comme propre à l'hérédo-ataxie cérébelleuse.

Mais il y a plus ; c'est que : 1° il existe des cas de maladie de Friedreich dans lesquels l'atrophie dégénérative du cervelet s'observe à un degré très accentué, et sans sclérose névroglique appréciable (exemple le cas précédent de Mélie F...); et 2° que dans nombre de cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse, des lésions de sclérose s'ajoutent à l'atrophie des éléments du cervelet.

En effet, s'il est des cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse où, dans l'appareil cérébelleux, l'atrophie cellulaire et la dégénération des fibres ne s'accompagnent d'aucun processus de sclérose, il en est d'autres, où il existe une certaine prolifération névroglique ; et même, dans deux cas, Spiller observait des lésions de sclérose d'origine conjonctivo-vasculaire, ce qui lui laissait à penser que peut-être l'infection jouait un rôle important dans le développement de cette maladie familiale (cette hypothèse ne fut d'ailleurs jamais confirmée).

Enfin même, si l'on voulait établir une distinction entre ces différentes formes histologiques, observées dans des cas ayant tous présenté le syndrome de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, et si l'on voulait mettre dans un cadre spécial les cas qui n'ont pour substratum anatomique qu'une atrophie cérébelleuse pure et simple, en prenant cette lésion comme base de classification, on se heurterait à ce fait, qu'il existe des atrophies cérébelleuses simples qui ne sauraient rentrer dans le groupe de l'hérédo-ataxie cérébelleuse familiale, car ce sont des atrophies ni héréditaires ni familiales.

Dejerine et Thomas ont en effet décrit, à côté des lésions cérébelleuses acquises, sous le nom d'*atrophie olivo-ponto-cérébelleuse*, une affection non familiale qui se rapproche par plusieurs points des lésions atrophiques familiales, et qui se caractérise anatomiquement par une atrophie systématique de l'écorce cérébelleuse et des noyaux d'origine de ses principales voies afférentes, atrophie primitive, indemne de toute lésion de sclérose inflammatoire et de toute prolifération névroglique. Et, plus récemment, Thomas, en 1905 [1], Italo Rossi, en 1907 [2], ont décrit des cas d'*atrophie cérébelleuse primitive et dégénérative*, différant des précédents par ce fait que l'atrophie se limite presque exclusivement à la substance grise de l'écorce cérébelleuse, mais s'en rapprochant en ce que les altérations consistent seulement, ici encore, en une raréfaction et une atrophie simple des cellules, constituant une atrophie primitive parenchymateuse, sans lésions de sclérose.

A vrai dire, la pathogénie de ces atrophies, olivo-ponto-cérébelleuses de Dejerine et Thomas, cérébelleuses pures de Thomas et Rossi, est encore inconnue ; peut-on invoquer quelquefois, comme dans un cas de Murri, l'influence d'une

1. Thomas. Atrophie lamellaire des cellules de Purkinje. (*Revue neurologique*, 1907.)
2. Italo Rossi. Atrophie primitive parenchymateuse du cervelet, à localisation corticale. (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, janvier 1907.)

toxi-infection, intestinale ou autre? Mais on sait qu'elles ne ressemblent en rien au cervelet infectieux, pas plus d'ailleurs qu'au cervelet sénile, dont Anglade et Calmette ont récemment fait une étude minutieuse. En effet, « la sénilité cérébelleuse ne se manifeste pas par une atrophie en masse; elle se caractérise, au contraire, par des atrophies très limitées, qui sont des plaques de sclérose ordinairement péri-vasculaires ; ces plaques tendent à se nécroser pour former des lacunes[1]. »

D'autre part, ces atrophies cérébelleuses ou olivo-ponto-cérébelleuses primitives se distinguent des atrophies congénitales simples, où le cervelet est plus petit qu'un cervelet normal, mais où toutes les parties qui le composent sont normalement et proportionnellement développées. En cela, les atrophies olivo-ponto-cérébelleuses et cérébelleuses pures se rapprochent des atrophies dégénératives familiales du système cérébelleux; mais, d'un autre côté, elles s'en séparent nettement : 1° parce qu'elles sont rigoureusement localisées dans une partie du système cérébelleux, contrairement à ces dernières qui s'étendent toujours plus ou moins aux systèmes anatomiques en rapport avec le cervelet; 2° parce qu'elles n'apparaissent pas, comme les atrophies familiales, sur un appareil nerveux présentant une dysgénésie plus ou moins généralisée, et caractérisée par une anomalie volumétrique intéressant tout ou partie de ses différents segments; 3° parce que l'âge avancé auquel elles débutent, l'absence, dans tous les cas, d'une hérédité analogue, ne permettent pas de leur attribuer une origine congénitale et familiale.

Peut-être, néanmoins, serait-on en droit de penser qu'une certaine prédisposition héréditaire favoriserait le développement de ces atrophies simples, non familiales. Mais une telle prédisposition ne serait pas suffisante pour faire rentrer ces atrophies cérébelleuses, isolées et non transmissibles, dans le cadre des maladies familiales.

Cette courte étude comparative des atrophies cérébelleuses n'a d'autre but que de déterminer quelle est la place, parmi celles-ci, des atrophies dégénératives familiales, et de montrer que les caractères histologiques de l'atrophie dégénérative simple, sans sclérose conjonctivo-vasculaire ou névroglique, ne sauraient être considérés comme appartenant en propre aux affections familiales de l'appareil cérébelleux.

1. Anglade et Calmette. Sur le cervelet sénile. (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, septembre-octobre 1907.)

Le syndrome familial cérébello-ataxique
Classification des différents types

En résumé, la distinction nosologique de la maladie de P. Marie et de celle de Friedreich ne peut être exprimée d'après leurs caractères histologiques, pas plus qu'elle n'a pu être établie sur la topographie de leurs lésions, pas plus qu'elle n'est ressortie de l'étude de leurs manifestations cliniques.

Il semble donc bien difficile, à l'heure actuelle, d'accepter la conception primitivement émise par P. Marie, qui présentait le syndrome d'hérédo-ataxie cérébelleuse et l'ancienne maladie de Friedreich comme deux espèces morbides distinctes.

Toutefois l'évolution et l'âge du début différents dans les deux affections, le début fréquent de la maladie de Friedreich par l'abolition des réflexes, et par des phénomènes caractéristiques de lésions médullaires, l'absence dans un certain nombre de cas de Friedreich, d'altérations profondes du cervelet, portent peu à admettre l'opinion émise par Schultze : « L'hérédo-ataxie cérébelleuse familiale n'est pas autre chose que la maladie de Friedreich à ses débuts. »

Plus proche déjà de la vérité était la théorie de Londe : la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse sont deux représentants d'un même groupe morbide ; dans la seconde, la maladie commence par le cervelet ; dans la première, elle débute par la moelle. Toutefois, cette théorie se heurte encore à ce fait qu'on ne peut attribuer au syndrome d'hérédo-ataxie cérébelleuse un substratum réellement propre et commun à tous les cas, et qu'on ne peut voir en lui la traduction de lésions cérébelleuses constantes et nécessaires. Nous avons vu, en effet, que ce syndrome a pu être observé dans sa pureté chez des malades dont l'autopsie a montré le peu d'intensité des lésions cérébelleuses par rapport aux altérations médullaires (exemple : les cas fondamentaux de Sanger-Brown), et que, d'autre part, le syndrome de Friedreich a eu plusieurs fois, comme substratum, des lésions cérébelleuses bien plus marquées que dans bien des cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse.

Il serait mieux encore de voir dans la maladie de Friedreich, dans le syndrome de Marie, dans les formes de transition, des types morbides ayant tous, comme point commun, l'atteinte du système cérébelleux dans ses centres, ou dans ses voies afférentes ou efférentes. Le mot d'hérédo-ataxie cérébelleuse, prenant une plus large extension, pourrait alors désigner le syndrome commun (démarche cérébelleuse, ataxie statique et cinétique, asynergie,

troubles du tonus), qui traduit cette atteinte du système cérébelleux, et qui réunit, dans un même groupe, des types morbides par ailleurs assez distincts, et qui tirent leurs caractères différentiels : 1° de leur localisation différente sur l'appareil cérébelleux ; 2° de l'adjonction, aux troubles de l'appareil de l'équilibre et du tonus, de manifestations spinales, bulbo-protubérantielles, radiculaires même, témoignant de l'atteinte d'appareils voisins ou connexes par le même processus. La fréquence, d'un « fonds cérébelleux » commun, dans nombre d'affections familiales, semble d'ailleurs indiquer l'existence d'une prédisposition toute spéciale du système cérébelleux aux manifestations héréditaires.

Il y aurait alors à décrire, dans ce grand groupe d'*affections cérébello-ataxiques hérédo-familiales* :

Un *type spinal*, où l'abolition des réflexes, l'incoordination des mouvements, les troubles trophiques s'ajoutent au syndrome cérébelleux commun ; c'est le syndrome de Friedreich.

Un *type cérébelleux*, dans lequel, aux phénomènes cérébelleux proprement dits (asynergie, dysmétrie, tremblement kinétique, diadococinésie, etc.), s'associent, d'une part, des troubles du tonus : exagération des réflexes, et d'autre part, différentes manifestations céphaliques : atrophie des nerfs optiques, vertiges, etc. ; c'est le syndrome de P. Marie, ou hérédo-ataxie cérébelleuse proprement dite.

Un *type bulbaire*, où prédominent les vomissements, la dyspnée, l'arythmie cardiaque ; et un *type bulbo-protubérantiel*, caractérisé par des phénomènes auditifs, des troubles de la musculature oculaire, des spasmes faciaux.

Un *type généralisé*, comme dans le cas de Menzel, et que représente bien le malade Henri R... dont nous venons de rapporter l'observation.

Or, la variabilité des types dans cette affection familiale n'a rien qui puisse étonner si on la compare aux autres maladies du système nerveux. Dans le tabes, par exemple, à côté de la forme inférieure, la plus commune, ne distingue-t-on pas les formes cervicale, cérébro-bulbaire? Dans la sclérose en plaques, outre le type classique, cérébro-spinal, n'existe-t-il pas des formes fruste, cérébrale, spinale, bulbaire ou cérébelleuse ? La sclérose latérale amyotrophique n'est-elle pas tantôt spinale, tantôt bulbaire, par son début, et ne réunit-on pas les deux formes, quoique différentes dans leur symptomatologie et leur évolution, sous une même dénomination ?

De plus en plus, en effet, dans l'étude des maladies du système nerveux, on tend à réunir dans des groupements synthétiques des espèces morbides considérées comme distinctes par les premiers observateurs. La nosographie des « atrophies musculaires familiales » nous en fournira un évident exemple.

Allons plus loin ; si les différences qui existent dans la topographie des

lésions de l'appareil de l'équilibre et du tonus suffisent à expliquer les variations symptomatiques qui distinguent les différents types du syndrome fondamental « cérébello-ataxique familial », d'autres types, plus aberrants et plus complexes, sont manifestement sous la dépendance de l'association d'autres lésions, situées sur les appareils connexes ou voisins : appareil psychique, appareil moteur (système pyramidal ou système myélo-musculaire), appareil sensitif (système de la substance grise centro-postérieure ou système radiculo-ganglionnaire). Ces types établissent ainsi la transition entre le syndrome cérébello-ataxique et d'autres syndromes hérédo-familiaux, ayant pour substratum des lésions dégénératives des systèmes cérébraux ou médullaires.

D'une part, Pauly et Nonne, Lorrain ont observé des types intermédiaires à l'ataxie familiale et à la paraplégie spasmodique de Strümpell ; nous aurons à étudier cette question dans le chapitre suivant. Et d'autre part, la coexistence possible, assez fréquente peut-être, de lésions des cellules des cornes antérieures et d'un certain degré d'atrophie musculaire, au cours de la maladie de Friedreich, peut faire pressentir l'existence de formes de liaison avec les atrophies musculaires familiales ; c'est un point que nous envisagerons dans un chapitre ultérieur.

Rappelons enfin que, dans des cas publiés dans la thèse de Mlle Pesker[1], le syndrome cérébelleux s'associe à la fois à des signes accusés de déchéance intellectuelle et à une paraplégie spastique ; or, anatomiquement, cet état correspond à une hypoplasie très accusée, sans sclérose, de tout l'axe cérébro-médullaire.

Tous les cas plus ou moins analogues, ceux de Lenoble et Aubineau, de Baumlin, sont autant de problèmes cliniques que seuls de nombreux et minutieux examens anatomiques arriveront à résoudre.

En face de ces types complexes, dont le nombre augmente à mesure que la neuropathologie agrandit le champ de ses connaissances, je pouvais prévoir, il y a quelques années, qu'à côté des variétés frustes ou complètes du syndrome cérébelleux héréditaire, il y aurait lieu de décrire bientôt un syndrome cérébello-pyramidal, cérébello-cérébral, etc. Le chapitre qui suivra sera la démonstration de ce que j'avançais à cette époque, car, depuis lors, des cas nouveaux se sont fait jour, qui ont établi nettement la transition entre le syndrome cérébelleux et le syndrome spasmodique familial.

Or il n'y a aucun intérêt, et il peut y avoir de grands inconvénients, à multiplier à l'infini les espèces morbides de la pathologie nerveuse héréditaire et familiale. Ce qu'il faut, c'est accorder une importance prépondérante à la

1. Mlle Pesker. Un cas d'affection familiale à symptômes cérébro-spinaux. (*Thèse de Paris*, 1900.)

physiologie pathologique, et s'attacher à la détermination exacte de la signification de chaque syndrome, par rapport aux différents systèmes anatomo-fonctionnels de l'appareil nerveux. Chaque cas doit être analysé, de sorte que sa définition clinique dénonce le système anatomo-physiologique dont il exprime la lésion. Il sera dès lors facile de trouver sa place, soit dans l'un des principaux types que nous avons énumérés, soit encore à côté d'eux, lorsqu'il représentera une de ces formes de transition qui constituent avec les formes classiques comme les anneaux d'une même chaîne.

CHAPITRE IV

LA PARAPLÉGIE SPASMODIQUE FAMILIALE

SOMMAIRE

Introduction. Étude clinique. Observation I. (Obs. clinique.) — Alexandre M..., quinze ans, atteint à sept ans d'une paraplégie progressive, purement motrice, à type spasmodique, commençant à envahir les membres supérieurs. Spasmes du sterno-cléido-mastoïdien. Parole lente.

Diagnostic différentiel. — Le syndrome tabes-spasmodique peut avoir pour substratum de nombreuses affections. Diagnostic avec les reliquats de méningo-encéphalo-myélite, avec la sclérose en plaques infantile ; avec la syphilis médullaire héréditaire ; avec le syndrome de Little.

Le syndrome de Little. Description de Little. Description de P. Marie : la maladie de Little ou tabes dorsal spasmodique infantile atteint les sujets nés avant terme, et est déterminée par l'insuffisance du développement du faisceau pyramidal. Objections opposées à cette théorie ; il existe toujours à la fois des lésions cérébrales et des lésions médullaires dégénératives ; le syndrome de Little est la variété congénitale des affections spasmo-paralytiques de l'enfance par lésions cérébrales.

D'une façon générale, le diagnostic est facile du syndrome de Little et de la paraplégie spasmodique familiale. Les syndromes de Little « fraternels » et à manifestation tardive peuvent prêter à confusion.

Observations cliniques de deux enfants d'une même famille. Antécédents du côté maternel : crises convulsives chez la mère et la grand'mère ; double pied bot, double main bote chez un oncle.

Observation II. — Georges L..., vie fœtale et naissance normales. Indemne jusqu'à onze mois de toute manifestation anormale. Début vers onze ou douze mois d'une parésie spasmodique progressive. A cinq ans, impossibilité complète de la marche ; paraplégie spastique pure, sans troubles de la sensibilité ni des sphincters ; la spasticité s'étend vers les membres supérieurs. Intelligence normale.

Observation III. — Lucie L..., vie fœtale et naissance normales. Aucun accident jusqu'à un an. A cet âge, début d'une parésie spastique progressive. A trois ans, paraplégie spasmodique pure, analogue à celle du frère, un peu moins accentuée aux membres inférieurs et laissant indemnes les membres supérieurs. Intelligence à peu près normale ; crises convulsives bénignes.

Difficulté du diagnostic différentiel. S'agit-il d'un syndrome de Little fraternel? A notre avis, ces deux observations rentrent dans le cadre de la paraplégie spasmodique familiale.

Symptomatologie. Formes cliniques. — Outre les symptômes classiques de la paraplégie spasmodique pure, le syndrome de Strümpell comprend souvent un certain nombre de manifestations, d'observation plus ou moins fréquente : la parésie spasmodique des membres supérieurs, l'incoordination et le tremblement intentionnel, la contracture et les spasmes du tronc et du cou, les troubles oculaires, les troubles de la parole, etc.

Formes complexes. Types intermédiaires. Famille R... Observation IV. — Raoul R..., vingt-cinq ans. Début de la maladie à dix-huit ans. Démarche cérébello-spasmodique; asynergie cérébelleuse; parésie spasmodique des membres inférieurs, moins accentuée aux membres supérieurs. Réflectivité exagérée. Hypotonie. Incoordination. Spasme facial. Parole lente. Parésies oculaires. Débilité psychique.

Observation V. — Tante du précédent; quarante-sept ans. Atteinte à quarante-deux ans de troubles de la marche et de l'équilibre. Démarche cérébello-spasmodique. Réflectivité exagérée. Parole monotone et un peu dysarthrique. Nystagmus.

Tableau de la généalogie morbide de la famille R...

Ces malades représentent des types de transition entre la paraplégie spasmodique familiale, la maladie de Friedreich et l'hérédo-ataxie cérébelleuse.

Dans un grand nombre d'observations de paraplégie spasmodique familiale on retrouve certains des symptômes de l'affection cérébello-ataxique familiale : démarche cérébelleuse, incoordination, ataxie statique, nystagmus, troubles oculaires, déformations squelettiques. D'autres observations sont franchement intermédiaires entre les deux ordres de maladies familiales.

Cas de Ballet-Rose : *une affection spastique bulbo-spinale familiale.*

La pseudo-sclérose en plaques familiale. — Quelques observations présentent évidemment certains phénomènes rappelant le tableau clinique de la sclérose en plaques; mais ces analogies ne justifient pas une telle dénomination.

Les atrophies musculaires dans la paraplégie spasmodique familiale.

Manifestations psychiques : idiotie, démence, associées à la paraplégie spasmodique.

La diplégie cérébrale familiale de Freud. — Le syndrome de débilité motrice hérédo-familial.

Les formes pures de la paraplégie spasmodique familiale étant plutôt rares, il faut étendre le cadre de cette affection, sous la dénomination de *maladie paréto-spasmodique familiale.*

Anatomie pathologique. — La sclérose systématisée primitive du faisceau pyramidal, d'origine acquise, non héréditaire, est une exception, si tant est qu'elle existe. La sclérose pure et systématisée du faisceau pyramidal, comme substratum de la paraplégie spasmodique familiale, est également exceptionnelle.

Les observations anatomiques de paraplégie spasmodique familiale sont encore fort peu nombreuses : réserves à faire sur quelques-unes d'entre elles.

D'une façon générale, les lésions sont celles d'une sclérose combinée, avec quelques lésions d'atrophie cellulaire dans les régions grises. Sclérose du cordon latéral; dégénération du faisceau pyramidal très variable dans son intensité et dans son étendue; dégénération des faisceaux cérébelleux directs et croisés. Lésions du cordon postérieur : faisceau de Goll. Lésions de la colonne de Clarke, de la zone de Lissauer, des cornes et racines antérieures, etc. Lésions du bulbe, de la protubérance, du cervelet, de l'isthme de l'encéphale et du cerveau dans quelques autopsies.

En résumé : diversité des types anatomiques, et parallélisme inconstant entre les manifestations cliniques et le substratum lésionnel; il s'agit toujours d'une sclérose « combinée »; encore n'est-elle pas toujours parfaitement « systématisée ».

Il y a plus : dans l'observation suivante, concernant un syndrome de paraplégie spasmo-

dique familiale évoluant chez deux sœurs, on constate, à l'autopsie de l'une d'elles, qu'il n'existait aucune altération appréciable en aucun point de l'axe nerveux.

Observation VI. — Angèle D..., début à douze ans d'une paraplégie spasmodique à marche progressive, sans troubles de la sensibilité, ni des sphincters, avec double pied bot et torticolis. Amélioration vers l'âge de vingt-cinq ans. Mort, à vingt-sept ans, de tuberculose. Autopsie : système nerveux macroscopiquement et histologiquement normal.

Jeanne D..., la sœur aînée; début à neuf ans d'une paraplégie analogue, à marche constamment progressive, du moins jusqu'ici.

Il s'agit bien chez ces deux malades d'une paraplégie spasmodique familiale. Peut-être, le cas d'Angèle D... doit-il être rapproché des observations de Lenoble, concernant des faits de *paraplégie spasmodique familiale transitoire.*

Rapports anatomiques et nosologiques entre les syndromes paréto-spasmodiques et cérébello-ataxiques familiaux. — Rapports anatomiques entre les lésions de la maladie paréto-spasmodique familiale et celles des syndromes cérébello-ataxiques : analogies dans les dégénérations fasciculaires et dans les lésions d'atrophie du névraxe; fréquence de l'atrophie cérébelleuse.

Les syndromes familiaux cérébello-ataxiques et paréto-spasmodiques font partie d'un même groupe nosologique, la *maladie cérébello-ataxo-spasmodique familiale*, dont les trois types fondamentaux sont le syndrome de Friedreich, le syndrome de P. Marie, le syndrome de Strümpell.

Dans la maladie paréto-spasmodique, on peut distinguer trois types principaux : *syndrome de paraplégie spastique pure*, *syndrome spastique bulbo-spinal*, *syndrome spastique cérébro-spinal.*

La maladie cérébello-ataxo-spasmodique familiale se relie, d'autre part, à d'autres groupes de maladies familiales : l'*idiotie amaurotique familiale*, les *atrophies musculaires myélopathiques.*

Introduction. Étude clinique

Selon la division classique, la troisième des maladies familiales de l'appareil nerveux central est l'affection qui a reçu son nom du syndrome principal qui la traduit : c'est la *paraplégie spasmodique familiale*. Strümpell[1] la décrivit en 1880, d'après deux observations qui restèrent fondamentales.

L'exposé précédent des deux autres affections familiales a pu faire prévoir, qu'en plus de l'étude de la symptomatologie des diverses formes cliniques que la paraplégie spastique familiale peut présenter, — et, à ce point de vue, nous aurons à envisager la question de la diplégie et de la sclérose en plaques familiales, — nous aurons à mettre en relief les rapports qu'elle affecte avec les autres affections familiales, et, en particulier, avec le syndrome cérébello-ataxique familial. Nous pourrons ainsi tracer les grandes lignes du cadre de classification dans lequel viendront se ranger tous les syndromes familiaux du névraxe, quel que soit leur type, et quelque nouveaux que puissent être leurs caractères particuliers.

De plus, l'étude du diagnostic de cette affection soulèvera une question de nosographie qui a donné lieu, depuis ces vingt-cinq dernières années, aux plus vives controverses, à savoir : la valeur qu'il faut attribuer au complexus clinique que Charcot et Erb nous ont fait connaître, presque simultanément, sous le nom de *labes dorsal spasmodique* ou de *paralysie spinale spastique*.

Le malade, dont l'observation suit, est un exemple typique de la forme familiale de cette paralysie spasmodique.

∴

Observation clinique I. — Alexandre M... est âgé de quinze ans; son père, à ce qu'il nous raconte, est atteint des mêmes désordres de la marche que ceux que nous constatons chez lui. Il en est de même de sa sœur, âgée de dix-huit ans. Sa mère est d'une bonne santé habituelle, et ni ses grossesses, ni ses couches, n'ont été troublées par une maladie d'aucune sorte. Il nous a été impossible de nous procurer des renseignements plus circonstanciés sur les antécédents familiaux.

Le jeune M... est né à terme; il n'a jamais eu de convulsions. Son enfance s'est

1. Strümpell. *Archiv für Psychiatrie*, 1880, p. 711.

passée sans maladie proprement dite. Jusqu'à l'âge de sept ans, il s'est développé comme tous les enfants de son âge Il a commencé à marcher dans les délais normaux; il courait et gambadait comme ses camarades. Bref, les mouvements de ses membres étaient parfaitement libres.

Vers l'âge de huit ans, ses jambes ont été envahies par une raideur qui est allée en s'accentuant; elle a entraîné une gêne corrélative de la marche. Ces désordres se sont installés petit à petit, sans brusquerie, sans poussée fébrile concomitante, sans autres manifestations morbides. L'intelligence, notamment, n'a pas été touchée.

Bientôt l'enfant s'est trouvé dans l'impossibilité de courir; ses jambes étaient alourdies; pendant la marche, les genoux frottaient l'un contre l'autre. Ses membres supérieurs conservaient alors leur motilité intacte.

Puis, l'état du petit malade est resté stationnaire jusqu'à l'âge de douze ans. A cette époque, est survenue une nouvelle aggravation, progressive, dans l'état fonctionnel des membres inférieurs.

Finalement, les membres supérieurs ont été envahis à leur tour; le malade éprouvait une certaine gêne à les mouvoir, en raison de la rigidité des muscles. Il avait remarqué, en outre, que sa tête avait une certaine tendance à se dévier vers le côté droit. Ainsi s'est constitué petit à petit le tableau clinique.

Actuellement, le jeune M... est d'une taille normale. Sa musculature présente un développement moyen. La recherche des stigmates de l'hérédo-syphilis n'a donné que des résultats négatifs; son crâne, les os de ses membres ne présentent aucune déformation.

L'intelligence est normale, la mémoire excellente. Il n'éprouve aucune gêne à parler; il répond exactement aux questions qu'on lui adresse. Jamais il ne rit ou pleure sans motif. Il n'a jamais eu d'attaques épileptiformes.

Le voilà debout : on est aussitôt frappé de l'aspect rigide de tout le corps, dont les diverses parties, tête comprise, semblent être soudées en une seule pièce. La jambe droite est un peu plus fléchie que la gauche; le tronc est légèrement incliné en arrière. Par moments, la tête est entraînée vers la droite; en même temps, elle exécute une légère torsion vers le côté gauche, ce mouvement est l'effet d'un spasme du sterno-cléido-mastoïdien droit, et il s'exécute avec lenteur. Le malade parvient sans peine à ramener sa tête dans l'attitude verticale, lorsque le spasme a cessé d'être: mais bientôt, elle se trouve, de nouveau, entraînée vers la droite. Ces mouvements, réellement spasmodiques, ne sont pas douloureux.

Quand il essaye de marcher, il avance lentement, à petits pas, avec un fort déhanchement, car il éprouve une certaine difficulté à détacher les pieds du sol et à les soulever. Il progresse ainsi difficilement, en maintenant les jambes à demi fléchies sur les cuisses; les genoux frottent l'un contre l'autre, la pointe des pieds traîne sur le sol; bref, la démarche est nettement paréto-spasmodique. Il éprouve une grande difficulté à écarter les jambes l'une de l'autre, et il ne peut faire dépasser à ses pieds un écartement de 80 centimètres, lorsqu'il est assis ou couché. La ligne des pas est irrégulière, sans que, d'ailleurs, la démarche revête le caractère ataxique ou cérébelleux. Le malade se tient bien en équilibre sur ses jambes, même dans l'obscurité.

Il n'y a du reste aucun tremblement statique ou intentionnel, aucune incoordination des mouvements.

La force musculaire segmentaire est diminuée; toutefois, la résistance est encore relativement bonne; ce qui domine, c'est donc la lenteur, la gêne, la raideur considérable dont sont empreints les mouvements des membres inférieurs. Les réflexes rotuliens et achilléens sont exagérés ; le redressement brusque du pied détermine une ébauche de trépidation spinale, surtout à droite. Le réflexe cutané plantaire provoque, des deux côtés, l'extension du gros orteil et l'écartement des orteils (signes de Babinski) ; de même le réflexe jambier d'Oppenheim.

Au demeurant, il n'existe ni atrophie musculaire, ni rétractions tendineuses ni déformations. Les réactions électriques ne présentent pas de modifications qualitatives. Tout au plus, peut-on constater une légère diminution de l'excitabilité faradique des muscles aux membres inférieurs.

L'examen des membres supérieurs montre un léger degré d'hypertonicité musculaire, qui augmente sous l'influence de la répétition des mouvements volontaires. La force musculaire y est entièrement conservée. Mais les mouvements se font parfois avec une certaine raideur, augmentée par la fatigue, sans aucun tremblement. Les réflexes tendineux et osseux sont légèrement exagérés.

La parole est lente, mais ni scandée ni explosive. Les mouvements de la langue sont entièrement libres. Les muscles de la face se contractent normalement. Le réflexe massétérin est normal.

Un examen approfondi des yeux ne révèle absolument rien d'anormal : pas de troubles des réactions pupillaires, pas de parésie des muscles extrinsèques, pas de nystagmus, pas d'amblyopie, pas de lésions du fond de l'œil.

Pas de modifications de la sensibilité objective ou subjective. Pas de troubles sphinctériens.

En résumé, ce malade est atteint d'une paraplégie purement motrice, à type spasmodique, progressive et familiale, dont le début remonte à l'âge de sept ou huit ans. Selon toutes les apparences, l'affection, d'abord cantonnée dans les membres inférieurs, est en train d'envahir les membres supérieurs. En outre, on constate un spasme intermittent du sterno-cléido-mastoïdien.

Le problème de diagnostic, qui se pose en présence du cas de ce malade, doit être envisagé à un double point de vue : au point de vue clinique et au point de vue anatomique et lésionnel.

Le diagnostic clinique ne comporte, en l'espèce, aucune difficulté. Évidemment, notre malade réalise, avec une fidélité parfaite, le syndrome décrit par Charcot sous le nom de tabes spasmodique. J'emploie à dessein le mot syndrome : aussi bien, la description que nous ont donnée Charcot et Erb, du tabes spasmodique, de la paralysie spinale spastique, ne s'applique-t-elle point à une affection bien définie, à une entité morbide, mais à des faits très disparates quant au processus morbide qui peut être en cause. Ainsi, la

sclérose en plaques, dans une de ses formes frustes, peut évoluer sous les dehors du tabes spasmodique ; il en est de même de certaines formes de scléroses systématiques combinées, et de certaines dégénérescences secondaires de la moelle, consécutives à un foyer de myélite transverse, de la compression de la moelle par une tumeur, par un mal de Pott, de la sclérose latérale amyotrophique à sa phase initiale, de l'hydrocéphalie, etc.

Ces processus, si dissemblables par leur nature, peuvent en effet se traduire exclusivement par une parésie spasmodique des membres inférieurs, se présentant suivant un tableau symptomatologique relativement fixe : les membres inférieurs sont, à la fois, frappés d'impotence fonctionnelle et envahis par la raideur ; au début, on constate une exagération, parfois énorme, des réflexes tendineux ; plus tard, elle peut être masquée par la contracture permanente ; il existe de la trépidation spinale, spontanée ou provoquée ; les membres inférieurs sont comme accolés l'un contre l'autre, ils ont de la peine à détacher les pieds du sol et à les soulever, ils frottent le plancher avec la pointe. Dans le tableau classique du tabes dorsal spasmodique, la parésie spasmodique peut ensuite envahir le tronc et les membres supérieurs, mais toujours les désordres se cantonnent dans la sphère de l'innervation motrice ; il n'existe aucun trouble de la sensibilité, de la trophicité, des fonctions sphinctériennes, des fonctions encéphaliques.

Le cas précédent se conforme parfaitement à ce tableau symptomatique ; son diagnostic clinique ne soulève donc aucune difficulté. Mais il importe maintenant de savoir quelle est la cause, le substratum lésionnel de la paralysie spasmodique dont est affecté notre malade.

D'emblée, nous pouvons éliminer l'hypothèse d'un reliquat de *méningo-myélite* ou de *méningo-encéphalite* de l'enfance ; contre elle, en effet, s'élèvent l'évolution lente et progressive de la maladie, l'absence de manifestations aiguës au début de cette évolution. Parmi les affections de l'enfance à évolution lente, nous n'avons guère à envisager que le mal de Pott et la tuberculose méningée sans lésions osseuses, la sclérose en plaques, la syphilis médullaire héréditaire.

L'absence des déformations vertébrales caractéristiques, de troubles de la sensibilité et des sphincters, l'évolution progressivement ascendante de l'affection nous permettent de repousser le diagnostic d'une *tuberculose méningo-médullaire*, avec ou sans lésions osseuses.

Nous ne nous arrêtons pas davantage au diagnostic d'une *sclérose en plaques infantile*. L'absence de tremblement intentionnel et de nystagmus, la parole lente, mais non scandée, la persistance des réflexes cutanés, s'opposent à cette hypothèse. D'ailleurs, il faut savoir que si la sclérose en plaques peut s'observer dans l'enfance (j'ai moi-même rapporté plusieurs cas indé-

niables[1]), elle y est cependant exceptionnelle. Dans un récent travail, où il fait la critique des observations publiées sous ce nom, M. Gaehlinger[2] a montré que bien peu des cas, considérés comme tels, peuvent résister à un examen sévère : une certaine partie d'entre eux relève de l'hérédo-syphilis ; et un autre groupe est en réalité le reliquat d'inflammations aiguës des méninges et du névraxe, ayant évolué, soit sous la forme de foyers étendus et diffus d'encéphalite aboutissant à la sclérose lobaire, soit comme des encéphalo-myélites disséminées. J'ai récemment publié avec le docteur Lejonne[3] un de ces cas d'encéphalo-myélite aiguë laissant comme reliquat, chez une fillette de neuf ans, un syndrome de sclérose en plaques. D'ailleurs, je laisse de côté pour le moment la question de la sclérose en plaques familiale, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Quant au diagnostic avec la *syphilis médullaire héréditaire*, il est toujours plus délicat. Évidemment, on ne relève pas ici la rachialgie, les douleurs en ceinture, l'anesthésie complète ou incomplète, les troubles des fonctions vésico-rectales, qui caractérisent la méningo-myélite spécifique, à laquelle s'ajoutent presque toujours, chez l'enfant, des manifestations bulbaires et cérébrales.

Mais il est des cas où les manifestations d'une syphilis spinale, même héréditaire, se réduisent au syndrome du tabes spasmodique. Gilles de la Tourette, Gasne, Hoffmann, Marfan, ont décrit, chez l'enfant, un syndrome de paraplégie progressive du type moteur pur, ne différant du type Erb, selon Marfan, que par l'absence de troubles sphinctériens et sensitifs. Anatomiquement, ce type correspond à des lésions disséminées et à marche lente de méningo-myélite à aspect dit cunéiforme, peut-être aussi à cette méningo-myélite marginale progressive que j'ai récemment décrite chez l'adulte avec Cestan[4]; enfin d'après Dejerine il peut être déterminé par un foyer de myélite, qui peut avoir évolué sans donner lieu à des manifestations saillantes ou même s'être constitué dès la vie intra-utérine, et qui, après s'être résorbé en grande partie sur place, peut avoir laissé comme résidu des dégénérations secondaires, ascendantes ou descendantes, lesquelles réalisent, à peu de chose près, la même localisation que les dégénérescences systématiques combinées, constatées à l'autopsie dans un certain nombre de cas de tabes spasmodique, familial ou non[5].

1. Raymond et Baldoin. Sclérose en plaques infantile. (*Société de neurologie*, 8 juin 1905.)

2. Gaehlinger. Contribution à la sclérose en plaques infantile. (*Écho médical du Nord*, 24 et 31 janvier 1909.)

3. Raymond et Lejonne. Encéphalo-myélite consécutive à un état méningé chez une fillette de neuf ans. Sclérose en plaques ? (*Société de neurologie*, 4 mars 1909.)

4. Raymond et Cestan. La méningo-myélite marginale progressive. (*L'Encéphale*, juillet 1909.)

5. Dejerine. Sur la rigidité spasmodique congénitale d'origine médullaire. (*Revue neurologique*, 30 juin 1903.)

Il est donc nécessaire, avant de conclure, de s'assurer comme nous l'avons fait, et par les divers moyens d'anamnèse et d'examen, de l'absence de la syphilis héréditaire et même de la syphilis acquise par contagion, celle-ci n'étant point aussi rare qu'on pourrait le croire chez les enfants.

Ne rentrant pas dans les différentes affections, acquises durant la vie, qui peuvent se traduire par le syndrome de la paraplégie spasmodique pure, notre cas paraît donc être un type de ce tabes spasmodique, ayant pour substratum selon l'idée classique une altération primitive du faisceau pyramidal.

L'âge auquel les accidents ont débuté, l'évolution progressivement croissante et ascendante de la maladie permettent de ranger cette affection dans le cadre des maladies dégénératives du névraxe par dystrophie constitutionnelle, ou, pour s'exprimer plus brièvement, dans la paraplégie spasmodique familiale. L'existence d'un syndrome plus ou moins rapproché de celui du malade, chez son père et sa sœur, confirme pleinement ce diagnostic.

*
* *

Si la parésie spasmodique familiale débute dans le jeune âge, comme il en est un certain nombre d'observations, la question qui se pose tout d'abord est de savoir si l'on ne se trouve pas en présence de ce qu'on entend par la *maladie de Little*. A ce propos, quelques éclaircissements sont nécessaires. Sous ce nom, Little a décrit « une forme spéciale de rigidité qui peut se généraliser aux quatre membres, au tronc et aux muscles de l'articulation des sons ; qui peut se limiter aux membres inférieurs, où elle atteint toujours sa plus grande intensité ; qui se révèle dans les premiers temps de la vie par certaines attitudes anormales, plus tard, par des troubles de la marche ; et qui n'est point associée à une paralysie motrice très prononcée ». Little assignait à cette rigidité spasmodique une étiologie très précise, à savoir : des anomalies de l'accouchement, en raison desquelles les enfants naissent en état d'asphyxie apparente, du fait d'une interruption momentanée de la circulation placentaire.

Or, cette même rigidité spasmodique, qui résume à peu de chose près la symptomatologie de la maladie de Little, qui peut se limiter aux membres inférieurs, ou qui, du moins, est toujours plus prononcée au niveau de ceux-ci qu'aux membres supérieurs, constitue aussi le trait capital de la symptomatologie du tabes spasmodique. Aussi, pour mon collègue P. Marie[1], le tabes spasmodique infantile ne serait autre que la maladie de Little : « Vous aurez l'occasion, disait-il en 1892, d'observer un enfant présentant une rigidité

1. P. Marie. *Leçons sur les maladies de la moelle*. Paris, 1892.

généralisée aux quatre membres, suffisante pour gêner les mouvements et leur imprimer des caractères particuliers, mais non pour les empêcher ; les réflexes tendineux se montreront exagérés ; parfois aussi il y aura du strabisme, la parole sera lente, à articulation spasmodique ; quelques troubles de l'intelligence ou du caractère pourront exister, la sensibilité restant absolument intacte, les sens spéciaux n'étant pas atteints. » Et il ajoutait aussitôt : « C'est à ces petits malades, et à eux seuls, que, dans l'état actuel de la science, doit s'adresser la dénomination de tabes dorsal spasmodique. » Son substratum serait, d'après P. Marie, une insuffisance congénitale du développement du faisceau pyramidal : le tabes spasmodique infantile, s'observerait exclusivement chez des sujets nés avant terme ; et cette circonstance étiologique, la naissance avant terme, devrait rendre compte de l'agénésie, de l'arrêt de développement des faisceaux pyramidaux. Or, deux objections s'élèvent contre cette théorie : la maladie de Little est loin d'être la règle chez les prématurés, et, d'autre part, on l'observe chez des enfants nés à terme. Il ne suffit donc pas qu'un enfant naisse avant terme pour que ses faisceaux pyramidaux soient, *ipso facto*, frappés d'un arrêt de développement. Il faut quelque chose de plus, c'est-à-dire une lésion qui interrompt, dissocie ou comprime les fibres pyramidales en amont de la limite supérieure de l'arrêt de développement, ou qui détruit les centres trophiques de ces fibres, représentés par les grosses cellules pyramidales de la zone motrice. Et quand il en est ainsi, il ne saurait plus être question de tabes spasmodique : c'est la diplégie cérébrale infantile qui est en cause. D'ailleurs, l'état du faisceau pyramidal lui-même n'est-il pas très variable dans ces syndromes de Little d'origine congénitale[1] ? Il y a des cas nombreux où il n'existe au lieu de cette agénésie qu'une dégénération secondaire classique ; et encore cette dégénération est-elle souvent réduite à une sclérose très légère. On ne saurait donc accepter cette formule qui se résumait ainsi : aux lésions cérébrales de la vie intra-utérine correspond l'agénésie du faisceau pyramidal, aux lésions cérébrales créées après la naissance correspond la dégénération.

Ce que l'on peut dire, au point de vue anatomique, c'est qu'il existe toujours à la fois des altérations cérébrales, affectant la zone rolandique supérieure, et des altérations médullaires, toujours dégénératives ; il n'y a donc pas d'agénésie primitive du faisceau pyramidal[1].

Les faits plus récemment observés ont donc confirmé ce que j'avançais en 1894[2] : qu'il n'y avait pas plus de raisons d'admettre l'existence d'un tabes spasmodique infantile que celle d'un tabes spasmodique chez l'adulte ; que

1. Voir R. Cestan. Le sydrome de Little. (*Thèse de Paris*, 1899.)
2. F. Raymond. *Scléroses systématiques de la moelle* (Paris, 1894), p. 392 et suivantes.

la maladie de Little n'est pas davantage une espèce morbide définie; que la *spastic rigidity*, telle qu'elle avait été décrite par Little, n'a ni étiologie, ni anatomie pathologique qui lui soient propres; que ce n'est, somme toute, qu'une des modalités de ces affections spasmo-paralytiques dont les principaux représentants sont, en dehors de la maladie de Little, la paraplégie spasmodique infantile, l'hémiplégie spasmodique infantile, la diplégie cérébrale infantile.

Or, entre ces divers syndromes cliniques qui réalisent, chacun d'une certaine façon, l'association de quelques symptômes parmi lesquels dominent la contracture et la paralysie, il est impossible de tracer des lignes de démarcation qui ne soient point artificielles, à quelque point de vue qu'on se place. Dans sa thèse déjà citée, le docteur Cestan a repris cette question de nosographie. Il a montré que les caractères assignés à la maladie de Little varient avec les auteurs, que pas un de ces caractères ne lui appartient exclusivement, et que tous peuvent s'observer, dans les autres formes de diplégies cérébrales dont le syndrome de Little n'est ni plus ni moins qu'une variété, la variété congénitale. Il est donc bien préférable de substituer au nom de « maladie de Little », la dénomination de « syndrome de Little ».

En résumé, le « syndrome de Little » désigne cet état spasmo-paralytique congénital, ou qui, du moins, se manifeste peu après la naissance, et qui est déterminé par une lésion cérébrale créée pendant la vie intra-utérine ou pendant l'accouchement. S'il est vrai qu'il survient avec une fréquence relative chez des sujets nés avant terme, c'est que la même cause pathogène, qui a produit les altérations cérébrales, provoque souvent aussi le trouble de gestation aboutissant à l'accouchement prématuré. Quant aux lésions cérébrales, elles rentrent dant le cadre général de la pathologie des centres nerveux, et elles relèvent, soit d'une toxi-infection maternelle et fœtale, soit des phénomènes vasculaires dus à l'accouchement laborieux, à la mort apparente, à l'application de forceps.

∴

D'après les caractères précédents, le diagnostic entre un syndrome de Little et un syndrome de paraplégie spasmodique familiale sera en général aisé; mais il est cependant des cas qui présentent une certaine difficulté. Ce sont, d'une part, les syndromes de Little *fraternels*, survenant chez plusieurs enfants de la même famille, et, d'autre part, ceux dont les premières manifestations évidentes se montrent à une époque relativement reculée, c'est-à-dire à l'âge où l'enfant commence à marcher. Quand ces deux caractères s'ajoutent chez les mêmes malades, la confusion peut être facilement faite avec la para-

plégie spasmodique familiale à début précoce : exemple, le cas d'Achard et Fresson, où cette affection débutait dès la première année.

Voici, résumée, l'observation de deux enfants, dont l'affection présente justement un de ces problèmes de diagnostic, très difficile à résoudre[1] :

Il s'agit de deux enfants, âgés l'un de cinq ans, l'autre de près de trois ans. Les antécédents héréditaires, dans la lignée paternelle, ne nous apprennent rien : le père ne présente pas de stigmates d'alcoolisme ni de syphilis.

Du côté maternel, au contraire, les manifestations névropathiques sont nombreuses. Le grand-père maternel est un nerveux et s'enivre souvent. La grand'mère eut des crises de nerfs. Ils eurent dix enfants, dont trois sont morts. Les autres sont tous névropathes ; le plus jeune, à sept ans, urine au lit ; l'un d'eux, qui a trente ans, présente un double pied bot et une double mainte bote, sans autres symptômes myélopathiques (d'après interrogatoire). La mère de nos deux malades eut des « crises » certainement comitiales (elle urinait, se mordait la langue, et perdait complètement connaissance), jusqu'à seize ans. Elle eut un premier enfant à dix-sept ans, l'aîné des deux petits malades ; accouchement à terme, spontané, rapide. A dix-neuf ans, elle fait une fausse couche de quatre mois, d'une grossesse gémellaire. A vingt ans, elle accouche de son deuxième enfant, le cadet de nos deux malades ; accouchement encore à terme, spontané, rapide. A vingt et un ans, elle fait une deuxième fausse couche, d'une grossesse gémellaire, au cours de laquelle elle meurt d'hémorragies profuses. Ces renseignements sont précis, de même que ceux qui concernent le premier mois de la vie des enfants, car ils ont été pris à la Maternité Boucicaut, où la malade a fait tous ses accouchements ; nulle trace de syphilis ne fut constatée, ni chez les enfants, ni sur les placentas.

Observation II. — L'aîné des deux enfants, Georges L..., naît donc dans les meilleures conditions. On ne constate alors aucune raideur, aucun trouble de la motilité. Il est élevé au sein, et il se développe normalement ; à six mois, il a ses premières dents ; et vers neuf mois, c'est un enfant éveillé, commençant à se faire comprendre, grimpant facilement sur les genoux de ses parents, et s'exerçant à marcher. Tout faisait prévoir qu'il allait marcher de bonne heure, lorsque, vers l'âge de onze à douze mois, les jambes commencent à se raidir, les pieds se croisent l'un devant l'autre, et la marche est impossible. Il a dès lors, successivement, la rougeole, la diphtérie, une broncho-pneumonie, la coqueluche. Et nous le trouvons aux Enfants-Malades à l'âge de quatre ans, puis à cinq ans. La maladie resta à peu près stationnaire pendant cette période. A l'âge de cinq ans, c'est un enfant assez fort d'intelligence normale, vive, et d'un caractère enjoué. Il n'a aucun trouble de la parole.

Les jambes, sont en extension, rapprochées, les genoux l'un contre l'autre, les pieds croisés l'un sur l'autre et en extension forcée. Les membres inférieurs sont très contracturés, mais peuvent encore déployer une force assez considérable. Lorsqu'on

1. Cette double observation a été recueillie par mon collaborateur le docteur Chartier, dans le service de M. le docteur Comby, médecin des Enfants-Malades.

le met debout, l'enfant se tient sur la pointe des pieds, le gros orteil en extension forcée, et les jambes se croisent l'une l'autre, en adduction et en rotation interne. S'il essaye de marcher, quand on le soutient, il traîne fortement le bout de ses pieds, porte sa jambe en avant en faisant un demi-cercle, et vient la placer devant l'autre, croisant de nouveau ses genoux. L'enfant ne peut se tenir assis sur son lit, à cause de la contracture de la cuisse sur le bassin. La force musculaire paraît intacte ; il n'y a pas d'atrophie, et pas de modifications des réactions électriques. Les réflexes achilléens et rotuliens sont notablement exagérés. Le clonus du pied est très intense et persiste près d'une minute, sans excitation nouvelle. Le réflexe plantaire provoque l'extension forcée du gros orteil et l'écartement des autres.

Aux membres supérieurs, il n'existe aucune maladresse, aucune raideur dans les mouvements, aucun tremblement ; il y a seulement une légère exagération des réflexes osseux (de l'extrémité du radius) et tendineux (fléchisseurs des doigts et tendon du triceps).

Pas de contracture des muscles du dos et de l'abdomen. Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux.

La sensibilité est intacte à tous les modes.

Les sphincters ne présentent aucun trouble.

Il n'existe aucune manifestation anormale dans les muscles de la face, du pharynx et du larynx, et la musculature oculaire (pas de nystagmus). Pas de troubles de l'intelligence, ni de la parole, ni des organes des sens.

Sauf le début de pied bot varus équin aux deux membres inférieurs, il n'y a aucune déformation osseuse, cranienne ou vertébrale, aucune anomalie de la dentition.

L'évolution de la maladie a été jusqu'ici lentement progressive.

Observation III. — La sœur cadette, Lucie L..., est bientôt âgée de trois ans. Comme son frère, elle est venue au monde dans les meilleures conditions. Belle enfant, nourrie au sein jusqu'à treize mois ; première dent à huit mois. Elle aussi, pendant toute la première année de sa vie, elle agite ses jambes d'une façon très normale (les parents étaient déjà prévenus par la maladie du frère, et n'auraient pas manqué de remarquer le moindre trouble).

Or, vers l'âge d'un an, alors qu'on l'attendait à marcher, elle commence à croiser les jambes et les parents, en éveil, constatent une certaine raideur. Depuis, cette raideur n'a pas cessé d'augmenter ; l'enfant n'a jamais marché seule : elle se traîne péniblement à quatre pattes. Parfois cependant, et mieux encore que son frère plus âgé, elle peut se tenir debout, appuyée sur les meubles à sa portée, et peut ainsi faire quelques pas, reposant seulement sur l'extrémité des pieds en extension, amenant avec raideur, et en se balançant, un pied devant l'autre, les jambes se croisant aux genoux. Les membres inférieurs, lorsqu'elle est assise, sont serrés au niveau des genoux, sous l'influence d'une forte contracture des adducteurs. Les jambes sont en légère flexion sur la cuisse, et l'extension complète est très difficile, par suite de la contracture des fléchisseurs. Le pied est en extension et en légère adduction et rotation interne. Les mouvements de la cuisse sur le bassin s'effectuent sans raideur. La station assise est facile. Les réflexes rotuliens sont exagérés. Il n'y a pas de clonus du

pied. Le gros orteil est en extension permanente ; celle-ci s'accentue pendant la marche.

Aux membres supérieurs, il n'existe ni raideur, ni exagération des réflexes ; les mouvements sont faciles et bien dirigés.

Pas de contracture des muscles du dos ni des muscles abdominaux. Réflexes abdominaux normaux. Les mouvements de la face, des yeux, de la déglutition sont normaux. La parole est intacte.

Pas de troubles de la sensibilité, ni des organes des sens. Pas de troubles des sphincters.

Aucune déformation osseuse ; la colonne vertébrale est absolument normale.

Au point de vue général, c'est une enfant bien portante. Toutefois, la nuit, il lui arrive de se raidir brusquement, dans une petite convulsion tonique généralisée ; elle est alors cyanosée. D'autres fois, elle a de l'incontinence d'urine nocturne, sans que ce symptôme coïncide, au dire de la grand'mère, avec la petite crise convulsive.

L'enfant est un peu arriérée ; mais il se peut que le retard de son développement intellectuel soit simplement dû au défaut de culture. Elle est assez criarde, irritable ; mais n'a ni pleurs ni rires spasmodiques.

Voilà donc le problème diagnostique posé : d'une part, le début des manifestations anormales à l'âge où les enfants ont commencé leurs premiers pas, l'existence de deux fausses couches chez la mère, les antécédents névropathiques de la famille, les crises convulsives de la mère et de la grand'mère, paraissent être des arguments favorables au diagnostic de double syndrome de Little, fraternel. Les objections que pourrait faire la théorie classique, à savoir que ces enfants sont nés à terme et dans de bonnes conditions, ne sont point suffisantes, à mon sens, puisqu'il me paraît certain que le syndrome de Little puisse être causé par des lésions cérébrales, créées dans la vie intra-utérine par des maladies maternelles ou fœtales.

Mais il est d'autres objections plus décisives : d'abord, remarquons bien que ces deux enfants ont été absolument indemnes de toute manifestation spasmodique jusqu'à l'âge d'un an. Or, si le syndrome de Little n'apparaît souvent, dans sa netteté, qu'à l'époque des premiers pas, un examen attentif peut toujours constater auparavant une certaine rigidité des membres. De plus, cette spasmodicité, dans le syndrome de Little, atteint vite le degré de généralisation qu'elle doit acquérir, et, dès lors, n'évolue pas progressivement, mais rétrocède plutôt. Nous voyons, au contraire, dans ces deux cas, et surtout si on les compare l'un à l'autre, une progressivité constante dans l'évolution des symptômes et dans la marche ascendante de la maladie : chez la fillette, les muscles de l'extension et de la flexion de la cuisse sur le bassin ne sont pas encore contracturés, alors que, chez le garçon, leur raideur empêche la station assise ; chez elle, la marche est au moins ébauchée, alors qu'elle est

impossible chez le garçon ; enfin, chez ce dernier, il existe une certaine exagération des réflexes des membres supérieurs, encore absente chez la fillette.

En l'absence de toute affection vertébrale, et si l'on élimine la syphilis héréditaire, une semblable paraplégie spasmodique, à marche progressive, paraissant devoir se localiser, du moins pour longtemps encore, aux membres inférieurs, indemne de toute atteinte des sphincters et d'aucun trouble de la sensibilité, apparaissant au même âge chez les deux enfants, me semble bien rentrer dans le cadre de la maladie de Strümpell. D'ailleurs, l'étude des antécédents ne nous montre-t-elle pas l'existence, dans cette famille, d'une double tare nerveuse héréditaire et constitutionnelle, qui se manifeste non seulement par les crises convulsives atteignant trois générations, mais encore par la présence, chez l'oncle des deux enfants, d'un double pied bot et d'une double main bote? Nous verrons plus loin que l'association, dans une même famille, de la paraplégie spasmodique familiale et d'autres dystrophies héréditaires n'est point chose rare.

Nous pourrions ajouter enfin que, tandis que le syndrome de Little affecte en général les quatre membres, le syndrome spastique familial n'atteint le plus souvent que les membres inférieurs, du moins pendant les premières années de son évolution. Mais ces deux règles comportent des exceptions ; et il paraît certain que certaines diplégies font partie du groupe des affections familiales, et peuvent se ranger à côté du syndrome de Strümpell. Ce sont les *diplégies cérébrales familiales* de Freud, encore appelées *diplégies endogènes systématiques*; nous aurons à les envisager plus loin.

*
* *

Formes cliniques

Je n'ai pas à reprendre ici la symptomatologie générale de la paraplégie spasmodique familiale dans son type classique, dont la description a été définitivement établie. Mais, à propos des manifestations anormales présentées par notre premier malade, je veux signaler quelles adjonctions ont été faites, ces dernières années, au tableau clinique primitif de cette affection.

Les grands caractères de ce syndrome tiennent toujours, il est vrai, dans cette formule schématique : paralysie spasmodique des membres inférieurs avec exagération des réflexes et de la contractilité idiomusculaire, clonus, signe des orteils, sans troubles de la sensibilité ni des sphincters, à évolution fatalement progressive et s'étendant plus ou moins vers les membres supérieurs.

Mais déjà, en 1898, Lorrain[1], faisant la synthèse des cas précédents, notait comme symptômes accessoires, le tremblement intentionnel des membres supérieurs, les troubles de la parole, de l'appareil oculaire et de l'intelligence.

Or, en résumant les observations plus récentes, pour ne prendre d'ailleurs que des cas indiscutés, on remarque que la symptomatologie de la paraplégie spasmodique familiale s'est encore enrichie.

Si la sensibilité superficielle paraît être uniformément intacte, les sensibilités profondes — sensibilité osseuse au diapason, sensibilité articulaire, surtout pour la notion de position des petites articulations — ont été trouvées plusieurs fois altérées, et il est probable que dans les observations antérieures des phénomènes analogues ont été souvent méconnus, faute d'être recherchés. Le signe de Romberg a même été remarqué (Mendici Bono).

Des troubles des sphincters, légers, localisés à la vessie, ont été signalés dans plusieurs observations. Dans celle de Courtellemont[2], il existait en outre une impuissance génitale complète ; il y avait, d'autre part, des troubles vasomoteurs.

Plus souvent que ne le donnerait à penser la dénomination de paraplégie spasmodique familiale, la spasmodicité des membres supérieurs survient assez fréquemment à une certaine époque de l'évolution de la maladie. Même, dans un cas de Cramer[3], la maladie débute par les membres supérieurs, avec des phénomènes d'incoordination. Cette incoordination a été signalée dans quelques autres observations ; de même que le tremblement intentionnel (Lorrain-Cramer), parfois très analogue à celui de la sclérose en plaques. Notons enfin, dans ce cas de Cramer, la reptation continuelle des doigts « rappelant l'athétose ». Et il faut ajouter encore, comme manifestations de l'atteinte du faisceau pyramidal, la contracture des muscles du tronc, les spasmes des muscles du cou et du sterno-cléido-mastoïdien en particulier ; ce dernier phénomène paraît être assez fréquent, sous forme de spasmes ou de contracture permanente : il existe dans la première observation, j'en ai signalé un autre cas précédemment, et Cestan et Guillain, Cramer, l'ont également constaté.

Lorrain avait déjà insisté sur l'existence possible de certains troubles oculaires : nystagmus, ptosis, strabisme, amblyopie ou amaurose totale par atrophie optique (Jendrassik) ; ils furent depuis très souvent notés. La

1. Lorrain. Contribution à l'étude de la paraplégie spasmodique familiale. (*Thèse de Paris*, 1898.)

2. Courtellemont. Paraplégie spasmodique familiale. (*Congrès de Genève-Lausanne*, 1907.)

3. Cramer. Des formes cliniques de la paraplégie spasmodique familiale. (*L'Encéphale*, janvier 1908, p. 28.)

parole lente, monotone, que présente notre malade a été remarquée plusieurs fois; elle peut être encore bégayante, ou même nasillarde, scandée, etc. Des troubles de la déglutition sont signalés par Duchateau. Bref, dans un certain nombre de cas, l'évolution progressive de l'affection a non seulement atteint les membres supérieurs, mais a déterminé en outre l'apparition de phénomènes bulbaires et protubérantiels.

Et cependant, en considérant ces faits, je n'ai en vue que les plus typiques des observations qui ont été rapportées sous le nom de paraplégie spasmodique familiale, c'est-à-dire les cas où ces phénomènes aberrants n'ont occupé dans le tableau clinique qu'une importance secondaire, et ne sont survenus qu'à une époque généralement assez lointaine du début.

*
* *

Or, il est d'autres cas, et leur nombre paraît de jour en jour plus grand, dans lesquels s'associent, aux phénomènes de paralysie spasmodique d'origine pyramidale, des manifestations exprimant l'atteinte d'autres systèmes, médullaires, bulbo-protubérantiels, cérébelleux, cérébraux même. N'ayant pas trouvé leur place dans le cadre nosologique classique des maladies familiales du système nerveux, ces faits ont été l'objet de discussions nombreuses, et qui prouvent, par là même, la nécessité d'une revision nosographique. Suivant le groupement de leurs symptômes, ces faits cliniques ont constitué des types intermédiaires entre le syndrome du tabes spasmodique, d'une part, et, d'autre part, les syndromes cérébello-médullaires de Friedreich et de P. Marie ; certains même se sont associés, soit à des syndromes encéphaliques soit encore à différentes formes d'atrophie musculaire progressive.

Les membres de la famille dont je rapporterai l'observation sont de nouveaux exemples de ces cas intermédiaires.

Observation IV. — Raoul R..., âgé de vingt-cinq ans, entra à la clinique des maladies nerveuses de la Salpêtrière au mois de février 1908, pour des troubles multiples, atteignant surtout la marche. Son état, quoique l'affection ait progressé depuis, ne différait pas sensiblement de l'état actuel.

État actuel. — La démarche est extrêmement titubante et spasmodique. Le malade plie lentement la jambe sur la cuisse, puis le corps se penche en avant et le pied se pose brusquement sur le sol. La marche se fait sur le bord externe des pieds qui sont en adduction forcée, ce qui oblige le malade de passer les pieds l'un devant l'autre, à la façon des mouvements des membres antérieurs d'un cheval. Il ne peut, d'ailleurs, marcher que soutenu. La station debout est possible les jambes écartées, les pieds restant dans la même position vicieuse, qu'on peut, d'ailleurs, corriger partiellement.

L'occlusion des yeux n'augmente pas les oscillations du malade. La station sur un seul pied, même les yeux ouverts, est impossible.

Au lit, l'attitude vicieuse des pieds, quoique moins prononcée, est encore très apparente. Le pied est raccourci dans son ensemble, en varus équin léger, avec exagération notable de la concavité plantaire. Le gros orteil est en hyperextension, les autres orteils en extension pour la première phalange, en flexion pour les phalanges terminales. Toute la partie antérieure du pied fait une saillie considérable, davantage à droite qu'à gauche.

Les mouvements spontanés de flexion des orteils sont presque nuls, du fait de la contracture des extenseurs ; les mouvements du pied sont possibles, mais se font avec une grande lenteur; l'abduction s'accompagne d'une hyperextension du gros orteil et d'une éversion du pied. Ces mouvements provoquent, le plus souvent, un tremblement d'apparence presque rythmique, généralisé à tout le membre inférieur; ce tremblement survient encore quand on demande au malade d'exécuter des mouvements rapides et alternatifs de flexion et d'extension du pied.

La résistance aux mouvements passifs est bonne dans toute l'étendue des membres inférieurs, à l'exception de la flexion de la jambe sur la cuisse, à droite. L'abduction spontanée de la cuisse se fait incomplètement. Les réflexes patellaires et achilléens sont exagérés ; la recherche de celui-là provoque une sorte de tremblement du quadriceps. Clonus bilatéral du pied. L'excitation de la plante du pied ne provoque à droite aucun mouvement de l'orteil déjà hyperétendu, à gauche une ébauche d'extension avec adduction marquée du pied. Pas d'atrophie musculaire aux membres inférieurs.

Les réflexes crémastériens et abdominaux sont normaux. La force des muscles du tronc est sensiblement normale.

Aux membres supérieurs, les mouvements spontanés sont tous possibles. Les doigts de la main droite ont une force à peu près normale pour la flexion, sauf pour les dernières phalanges, bonne pour l'extension, nettement diminuée pour l'abduction. Au pouce, c'est surtout l'abduction qui est peu satisfaisante ; l'opposition est un peu difficile; l'abduction est presque normale, malgré une légère atrophie du premier espace interosseux. A gauche, la main est également un peu plate, mais la dépression du premier espace interosseux est moins marquée. L'abduction des doigts est meilleure, l'opposition et l'abduction du pouce moins bonnes qu'à droite. Les mouvements de la main, de l'avant-bras, du bras et de l'épaule sont normaux des deux côtés. Au niveau des poignets et des coudes, il existe une hypotonie des plus notables, que l'on retrouve, d'ailleurs, quoique moins prononcée, aux membres inférieurs ; j'insiste particulièrement sur ce fait. Les réflexes tendineux et périostés du poignet et du coude sont exagérés.

Il n'y a rien à signaler du côté du cou. La musculature faciale est indemne, mais les mouvements volontaires se font avec une certaine lenteur. Il existe un spasme facial à gauche; ce spasme qui est total et qui, d'ailleurs, n'a pu être constaté pendant le sommeil, ne survient que rarement au repos, mais se montre lorsque le malade exécute un mouvement nécessitant son attention, ou lorsqu'il parle. La parole n'est

ni scandée, ni explosive, mais un peu monotone et mal articulée, le malade parlant les dents serrées. La mastication et la déglutition s'accomplissent bien, le réflexe massétérin n'est pas modifié.

Les réactions électriques sont normales pour tous les muscles du corps. Pas de troubles sphinctériens. La sensibilité thermique est seule légèrement altérée, aux pieds et aux mains, et la sensibilité au diapason est émoussée d'une façon générale.

La plupart des mouvements sont incoordonnés, surtout aux membres supérieurs. Le malade ne peut exécuter des mouvements délicats, comme ceux de se boutonner, etc. On note, de plus, toute la série des symptômes dits cérébelleux : troubles de la diadococinésie, aussi bien pour la pronation-supination, que pour l'opposition rapide et successive du pouce aux autres doigts, légère flexion combinée du tronc et de la cuisse, immobilité des membres inférieurs maintenus en l'air, décomposition du mouvement de mettre un genou sur une chaise, etc.

L'examen du labyrinthe par la machine rotatoire n'a pas révélé d'anomalies. Pas de troubles de l'audition. Du côté des yeux, on note une paralysie du moteur oculaire externe gauche avec diplopie homonyme, à droite une parésie du nerf homologue et une parésie du mouvement d'élévation. Pas de lésions du fond de l'œil, rétrécissement concentrique du champ visuel pour le blanc et les couleurs. Les pupilles sont normales.

Le psychisme du malade est celui d'un débile, il ne renseigne que très mal sur ses antécédents, répond aux questions d'une façon indifférente, ne s'intéresse à rien et passe son temps, soit au lit, soit assis sur une chaise, sans rien faire; il n'a jamais demandé à s'occuper lorsqu'il pouvait encore marcher seul. Il peut lire, mais est incapable de résumer ce qu'il vient de lire. Son écriture est maladroite, irrégulière, ses lettres sont mal formées. La mémoire, pour les faits récents, est assez bonne ; mais le jugement est tout à fait insuffisant.

Antécédents. — Les renseignements que sa mère nous avait fournis en février sur ses antécédents étaient les suivants : le père du malade est mort à trente-deux ans, atteint d'une affection de la marche et de la coordination des mouvements ; la mère et la sœur du malade sont bien portantes. Lui-même, né à terme, était vigoureux et bien constitué; il a marché à l'âge habituel. Malgré une broncho-pneumonie à dix-huit mois et une rougeole à quatre ans, il se développa bien au point de vue physique, courant et jouant avec les autres enfants; cependant, il aurait eu, dès ce moment, une démarche un peu sautillante. Il profita beaucoup moins au point de vue intellectuel : il fréquenta l'école jusqu'à quatorze ans, apprenant avec peine à lire, écrire et calculer. D'un caractère habituellement doux, il entrait parfois dans des colères violentes, pour des motifs futiles. Vers l'âge de quinze ans, les mouvements spasmodiques du côté gauche de la face débutèrent sans raison connue. A dix-huit ans, la marche commençait à être gênée, le malade traînait les pieds et se fatiguait rapidement. Il put, néanmoins, continuer à exercer la profession de jardinier sans difficulté, et, à l'âge de vingt ans, il passa le conseil de revision et fut déclaré apte au service militaire. Mais au bout de six semaines, il fut réformé à cause de sa marche; à son retour dans sa famille, la marche devint de plus en plus pénible, et il

fut obligé d'abandonner son métier. Depuis cette époque, il présenta de temps en temps le phénomène de dérobement des jambes, suivi de chute. Depuis lors, les troubles de la marche se sont progressivement aggravés, et peu après est apparu le strabisme. Son état intellectuel, déjà peu brillant auparavant, s'est encore obscurci. Enfin le malade entra à l'hôpital en février 1908 et son état a encore empiré depuis.

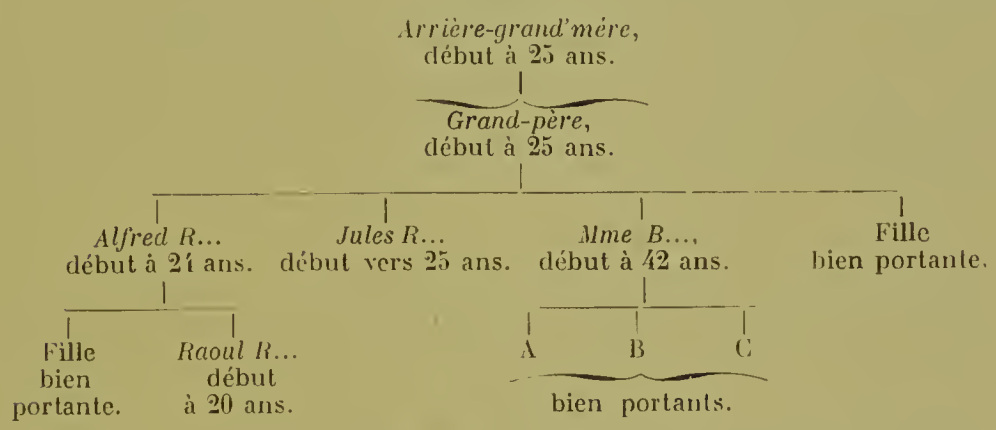
En présence d'un tel tableau morbide et de tels antécédents, on pouvait se demander si l'on se trouvait en présence d'une sclérose en plaques ou d'une sclérose combinée. Nous n'avons pas hésité à écarter tout de suite la première hypothèse, car outre que certains symptômes classiques de la sclérose en plaques, comme le tremblement intentionnel et le nystagmus, étaient absents, nous ne retrouvions pas ici, en dehors de l'hypotonie et des troubles de la sensibilité osseuse, les symptômes sur lesquels on a insisté récemment (Ed. Müller, Oppenheim, Claude et Egger), et qui doivent faire incliner un diagnostic hésitant du côté de la sclérose multiple, à savoir : la décoloration du côté temporal des papilles optiques, la fatigabilité musculaire rapide, la disparition des réflexes abdominaux. Aiguillés par la notion (qui, comme nous verrons, était tout à fait erronée) d'un tabes paternel, nous pouvions songer au diagnostic de sclérose combinée hérédo-syphilitique, malgré le jeune âge du sujet, malgré l'absence de lymphocytose et de stigmates nets d'hérédo-syphilis, osseux, dentaires, etc., lorsque la tante de ce malade vint nous consulter pour des troubles de la marche et de l'équilibre, et nous mit au courant, d'une façon précise, de l'histoire familiale de Raoul R...

Histoire de la famille R... — C'est l'*arrière-grand'mère paternelle* qui fut la première atteinte. Elle aimait à raconter que sa mère, enceinte d'elle, avait eu une vive frayeur en se trouvant en face d'un pendu dans les bois de Verrières, et qu'elle avait accouché peu de temps après. Elle-même tomba malade à vingt-cinq ans ; elle eut des troubles de la marche qui allèrent en augmentant progressivement et finit par présenter l'état que nous trouvons chez ses descendants. Elle se suicida à quarante ans.

Son fils, le *grand-père* de Raoul, fut atteint à vingt-cinq ans, trois ans après son mariage, et tous ses enfants naquirent au cours de la maladie ; il présentait des troubles de l'équilibre, de la raideur des membres, un tremblement généralisé, qui le secouait par intermittences. Il finit par être tout à fait impotent, ne pouvant pas manger seul et parlant très mal. Après vingt ans de maladie, il eut des idées de persécution, craignait les voleurs et les assassins, et criait tant dans son délire que, sur plaintes des voisins, on fut obligé de l'envoyer à Sainte-Anne, où il mourut six semaines après son entrée. Il eut quatre enfants de sa femme, qui, elle, a toujours été bien portante : *l'aîné, Alfred R..., père de Raoul*, atteint à vingt-quatre ans de troubles de la marche et de la coordination des mouvements des membres supérieurs, est mort, à trente-deux ans, de tuberculose pulmonaire. Il eut ses enfants étant

déjà malade. *Le deuxième, Jules R...*, atteint également vers le même âge, est actuellement absolument impotent. *Le troisième, Mme B...*, est la malade qui vint nous consulter et dont l'histoire figure plus bas. La quatrième, une fille âgée de quarante-cinq ans, bien que née à la période d'acmé de la maladie paternelle, ne présente rien d'analogue. L'aîné ressemblait beaucoup à son père, les autres plutôt à la mère, comme physionomie et constitution.

FAMILLE R...



L'observation de Mme B... reproduit les principaux caractères de celle de son neveu.

Observation V. — Mme B..., âgée de quarante-sept ans, couturière, n'exerce plus sa profession. Malingre comme enfant, elle souffrait de céphalées, était anémique et dysménorrhéique. Mariée à vingt-cinq ans, elle eut trois enfants, dont l'aîné a vingt et un ans, et qui sont sains. Comme petite fille, la malade courait, sautait à la corde sans difficultés et sans se fatiguer plus vite que les autres, mais elle avait, dit-elle, une vilaine démarche et son mari lui disait qu'elle dansait en marchant. A l'âge de trente ans, six mois après son dernier accouchement, suivi de fièvre puerpérale, elle eut une amblyopie progressive qui guérit en un an par un traitement d'instillations et le port de lunettes. A trente-neuf ans, — elle venait de passer deux ans à travailler jour et nuit à la machine à coudre, — elle se sentit surmenée au point d'être forcée de rester au lit pendant une quinzaine, sans pouvoir ni remuer ni parler, et elle eut besoin de trois ans pour se remettre et pour pouvoir travailler de nouveau. Ce n'est qu'un an plus tard, il y a quatre ans et demi, que son mari remarqua qu'elle marchait de travers, tout en conservant encore son équilibre. Puis, le trouble est allé en augmentant et les jambes sont devenues lourdes. Depuis peu de temps, les pieds s'incurvent progressivement.

Actuellement, elle présente une démarche cérébello-spasmodique, plus cérébelleuse que spastique; elle ne peut se tenir debout les pieds joints et l'occlusion des yeux, quelle que soit la position des pieds, la fait tomber brusquement sans oscillations préalables. La force musculaire est normale partout, sauf peut-être pour l'extension de

la jambe. La flexion dorsale des pieds est limitée par une résistance ostéo-articulaire, le pied est ramassé sur lui-même, et creux. Les réflexes tendineux sont tous exagérés ; il existe un clonus du pied bilatéral, plus prononcé à gauche; le réflexe plantaire, en flexion à gauche, a une tendance à l'extension avec éventail à droite. Les réflexes abdominaux sont normaux. La face, la déglutition et la mastication ne sont pas troublées. La parole est monotone, mal articulée, mais ni saccadée ni explosive. Les sphincters et la sensibilité sont indemnes. On note une légère ataxie de la main gauche et tout le tableau de l'asynergie cérébelleuse. Du côté des yeux : nystagmus horizontal marqué dans les mouvements de latéralité, et nystagmus rotatoire dans le regard en haut. Ni parésie des muscles oculaires, ni troubles pupillaires. Fond d'œil normal. Sur la machine rotatoire, la malade accuse bien le sens du mouvement, et le vertige illusoire vers la droite, mais non le vertige illusoire vers la gauche; le nystagmus provoqué est normal. Constitution névropathique assez accentuée avec crises hystériformes. Intelligence normale.

Le caractère familial de l'affection de Raoul R... ressort donc avec la plus grande netteté. Mais dans quelle catégorie ranger son cas? Il présente des symptômes relevant de lésions de la voie motrice, des voies cérébelleuses et des cordons postérieurs. Sans que nous ayons besoin d'entrer dans le détail des faits, nous pouvons dire qu'il n'offre le tableau d'aucun des trois types de maladies familiales : maladie de Friedreich, hérédo-ataxie de M. P. Marie, paraplégie spasmodique de Strümpell. Contre le syndrome de Friedreich, s'élèvent la grande spasmodicité des membres inférieurs, l'exagération des réflexes. Contre la paraplégie spasmodique familiale de Strümpell, considérée dans sa forme classique, nous constatons l'hypotonie et l'incoordination, le tremblement, les paralysies oculaires et surtout des phénomènes cérébelleux accusés. Enfin, nous ne trouvons pas ici les lésions du fond d'œil de l'hérédo-ataxie de P. Marie, et nous rencontrons des symptômes qui lui sont étrangers, comme le pied bot, l'hypotonie des bras, l'intensité des phénomènes spasmodiques.

Notre malade, Raoul R..., avec son pied bot de Friedreich, sa démarche cérébello-spasmodique, son asynergie cérébelleuse très marquée, ses paralysies oculaires, son état spasmodique intense des membres inférieurs, son spasme facial, augmenté par l'attention et les mouvements volontaires, constitue donc bien un type intermédiaire entre les syndromes familiaux spastiques et cérébello-ataxiques.

D'ailleurs, si la spasmodicité, qui domine au premier abord dans le tableau morbide de Raoul R..., induisait à ranger son cas dans la paraplégie spasmodique familiale, on se rappellerait que sa tante, Mme B..., avec sa démarche plus cérébelleuse que spasmodique, se rapproche au contraire davantage de l'hérédo-ataxie cérébelleuse de P. Marie.

Des faits de ce genre ont d'ailleurs été fréquemment signalés, et nous ne saurions être complètement d'accord avec MM. Déléarde et Minet[1] qui, tout en admettant l'existence d'une « paraplégie spasmodique familiale à forme de maladie de Friedreich » ou « d'hérédo-ataxie », pensent néanmoins que les faits de transition sont exceptionnels entre le syndrome spastique, d'une part, et le syndrome de Friedreich et de P. Marie, d'autre part.

Tout au contraire, à notre avis, il existe entre les deux groupes de faits des rapports si considérables, qu'ils nous permettent de réunir ces différents syndromes dans un même cadre nosographique.

Tout d'abord, nous avons vu précédemment combien fréquents sont, dans des cas de Friedreich, par ailleurs typiques, les symptômes parèto-spasmodiques; et nous avons vu, qu'ils ont été observés dans des cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse, à une certaine période de leur évolution.

D'autre part, dans des cas cependant bien caractérisés de paraplégie spasmodique familiale, on a constaté, non moins fréquemment, des manifestations rentrant dans le cadre de l'hérédo-ataxie ou du syndrome de Friedreich. Schœnborn, Griffith, Pauly et Bonne, Lorrain signalent la démarche ébrieuse et la titubation; Higier, Raymond et Souques : l'incoordination des membres supérieurs; Jendrassik : l'ataxie statique; Duchateau : le signe de Romberg; Newmark : les mouvements choréiformes. Le nystagmus s'observe dans un quart des cas environ. Les parésies oculaires se présentent encore dans un bon quart des cas, sous des formes variées, analogues à celles de l'hérédo-ataxie; les troubles de la parole sont encore plus fréquents.

Les déformations typiques de la maladie de Friedreich ont même été retrouvées dans plusieurs cas de paraplégie familiale. La scoliose est relatée par Duchateau, Raymond et Souques, Gardner; et le pied bot type Friedreich, avec la diminution du diamètre antéro-postérieur, l'ensellure exagérée, la griffe des orteils, remplace, dans un certain nombre d'observations, la simple déformation en varus équin, classiquement attribuée à la paraplégie spasmodique familiale. (Cas de Bayley : neuf membres d'une même famille présentent le pied bot avec les signes classiques de la paraplégie spasmodique.)

A ces analogies symptomatiques de détail, relatées parmi des observations auxquelles la prépondérance de la paraplégie spastique permettait néanmoins d'attribuer l'étiquette de maladie de Strümpell, il y a lieu d'ajouter les cas qui apparaissent comme franchement intermédiaires entre le syndrome spastique et les syndromes cérébello-ataxiques. A notre cas, qui en est un exemple frappant, il faut ajouter les cas de Gardner, Griffith, Pauly et Bonne.

1. Déléarde et Minet. Le syndrome paraplégie spasmodique familiale. (*Revue de médecine*, janvier et février 1908.)

Enfin, faut-il encore tenir compte, dans cet ordre d'idées, de certaines observations familiales, où tels des membres atteints dans une famille ont évolué vers un syndrome voisin de ceux de P. Marie ou de Friedreich, alors que les autres se sont davantage rapprochés de la paraplégie spastique pure. (Cas d'Ormerod. *The Lancet*, 1904).

*
* *

Dans un mémoire de la *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* de 1905 MM. Ballet et Rose[1] publient les observations de deux membres d'une même famille, sous le titre d' « affection spastique bulbo-spinale familiale ».

Il s'agit, en effet, d'une affection familiale spasmodique à symptomatologie spinale et bulbaire, indiquée seulement chez la sœur, mais ayant, chez le frère, atteint un très haut développement. En effet, chez celui-ci, elle se traduit par une contracture généralisée aux quatre membres, au cou, aux muscles faciaux et oculaires, à la langue et au voile du palais. C'est par une démarche cérébello-spasmodique que l'affection débuta chez lui, tandis que, chez la sœur, des troubles mentaux ou plutôt des changements de caractère ouvrirent la scène.

« Le tableau clinique présenté par nos malades, disent les auteurs, tout en se superposant en certaines parties à celui de paraplégie familiale spastique de Lorrain, en diffère donc par le développement inaccoutumé des phénomènes bulbo-protubérantiels. »

D'ailleurs, les faits sont fréquents où le syndrome spastique familial s'étend aux régions médullaires supérieures; exemple : les malades de Kojevnikof, Moore, Achard et Fresson, Trenel, etc.

Mais plus rares sont ceux où les signes bulbo-protubérantiels ou pédonculaires sont en si grand nombre et aussi caractérisés que chez les malades de Ballet et Rose. Des cas de ce genre ont été publiés par Wetsphal, Dreschfeld, Pelizeus, Hervouët, Eichhorst, Freud, Cestan et Guillain, Giese, Brissaud; Deléarde et Minet ont récemment résumé ces observations en leur en ajoutant une nouvelle.

Depuis Wetsphal, on a généralement donné à ce type clinique complexe la dénomination de *pseudo-sclérose en plaques familiale*. Or, il est temps d'examiner ce que vaut cette appellation.

Les symptômes sur lesquels s'est fondée cette analogie, et qu'on retrouve dans la plupart de ces observations de pseudo-sclérose en plaques, sont principalement le tremblement, le nystagmus, les troubles de la parole et de la

1. Ballet et Rose. Une affection spastique bulbo-spinale familiale. (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1905, p. 414.)

déglutition, en dehors de la généralisation des phénomènes spastiques et des troubles d'ataxie statique et cinétique.

Or, si ces symptômes évoquent, au premier examen, l'idée d'une sclérose en plaques, cependant une étude approfondie découvre toujours certaines différences entre le tableau morbide de ces syndromes familiaux et celui de la sclérose en plaques. C'est ainsi que le tremblement n'est pas seulement intentionnel, mais existe encore au repos; que la parole, au lieu d'être réellement scandée et explosive, présente plutôt ce caractère lent et monotone propre aux syndromes familiaux; sans compter la présence d'attitudes vicieuses et l'absence de troubles marqués de la sensibilité profonde et de la réflectivité cutanée.

Il est vrai que dans certaines observations réunies par Féré, Modena, Destarac, Cestan et Guillain[1], la ressemblance avec la sclérose en plaques est plus grande, ce qui a porté certains auteurs à isoler de semblables types cliniques sous la dénomination de « maladie familiale à type de sclérose en plaques ». Toutefois, l'existence de quelques observations ressemblant de près ou de loin au syndrome de la sclérose en plaques, maladie qui, d'ailleurs, se manifeste trop souvent par des formes frustes ou anormales pour servir d'étalon descriptif, suffit-elle pour permettre de distinguer, au point de vue nosographique, un type défini et nouveau de maladie familiale? A vrai dire, je ne le crois pas, et je suis complètement d'accord en cela avec MM. Ballet et Rose. « Il nous semble inutile, disent ces auteurs, de garder le nom de maladie familiale à forme de sclérose en plaques, qui rappelle un tableau anatomique trop précis, sans être absolument exact au point de vue clinique. »

Comme je l'ai dit maintes fois, il y a mieux à faire que de vouloir décrire autant de maladies nouvelles qu'il y a de types cliniques différents; il y a, tout au contraire, lieu de les réunir dans un cadre commun et de les y ranger suivant le détail de l'analyse symptomatique. Depuis la paraplégie spasmodique familiale, type Strümpell-Lorrain, jusqu'à la maladie familiale à forme de sclérose en plaques, type Cestan-Guillain, il existe, en effet, des types intermédiaires formant une insensible gradation, en passant par le cas de Pelizeus, le cas Pauly et Bonne, et tous les cas précédemment cités.

Le caractère principal de tous ces faits est l'adjonction au syndrome fondamental du tabes spasmodique : 1° de phénomènes spastiques du tronc, du cou, des membres supérieurs; 2° de manifestations bulbo-protubérantielles; 3° de troubles variés, sous la dépendance d'altérations des voies sensitives et cérébello-spinales.

1. Cestan et Guillain. *Revue de médecine*. 1900, p. 813.

Les précédentes manifestations ne sont d'ailleurs pas les seules qui puissent s'adjoindre au syndrome de tabes spasmodique pour constituer des types cliniques complexes de maladies familiales.

Dans les observations de Holmes, de Testi, de Bischoff, on constate l'existence d'une certaine atrophie musculaire compliquant la paraplégie spasmodique; et même le cas de Seeligmuller présente avec le tableau clinique de la sclérose latérale amyotrophique de sérieuses analogies. Rappelons que des atrophies musculaires ont été semblablement observées au cours du syndrome cérébello-ataxique familial.

*
* *

Il est enfin un certain nombre de syndromes spastiques qui comportent des troubles dans le domaine intellectuel, moral et affectif. Lorrain avait déjà décrit le facies endormi et apathique; or, on peut dire que toutes les variétés de troubles intellectuels, ressortissant à la dégénérescence héréditaire, ont été rencontrées dans les cas publiés de paraplégie spasmodique familiale, jusqu'aux formes les plus accentuées, comme l'idiotie congénitale (cas de Alfredo Perugia, de Bourneville et Crouzon) ou la démence progressive (cas de Trénel et de Bouchaud). Si l'on remarque, d'autre part, que de telles altérations psychiques s'associent, d'ordinaire, à des manifestations paréto-spasmodiques plus ou moins généralisées, on conçoit que la difficulté peut être alors très grande, pour établir la distinction clinique entre les diplégies cérébrales et ces formes cérébro-spinales du syndrome spasmo-paralytique familial. En règle générale, l'étiologie peut trancher le débat. Mais lorsque le syndrome de diplégie cérébrale apparaît sous une forme hérédo-familiale, on ne peut mieux faire que de le ranger dans le cadre, élargi, des syndromes spasmo-paralytiques familiaux.

C'est d'ailleurs à Freud que nous devons d'avoir, dès 1893, nettement distingué des diverses paralysies cérébrales infantiles, congénitales, obstétricales ou acquises, ce type qu'il appelait *forme héréditaire et familiale de la diplégie cérébrale*, et d'avoir, du même coup, établi la relation qui l'unissait intimement à la paraplégie familiale de Strümpell. « Il existe, disait-il, des formes de transition entre les cas, d'ailleurs très rares, de paraplégie spasmodique spinale pure, et les formes certainement cérébrales de contracture généralisée [1]. »

1. A côté de ces diplégies cérébrales hérédo-familiales, il faut placer un cas très intéressant et qui est le premier de ce genre dans la littérature : *Un cas de syndrome labio-glosso-laryngé pseudo-bulbaire, héréditaire et familial*, publié par MM. Klippel et P. Weil, à la Société de neurologie (séance du 7 janvier 1909). Le malade qui fait l'objet de la communication est atteint d'une dysarthrie très marquée, qui s'exagère lorsqu'il veut émettre des phrases d'une certaine longueur, ce trouble étant l'expression principale d'une parésie labio-glosso-laryngée,

Tout dernièrement, Dupré et P. Merklen [1] décrivent encore, sous le nom de *syndrome de débilité motrice*, « un état pathologique congénital de la motilité, souvent héréditaire et familial, caractérisé par une hypertonie musculaire diffuse, l'exagération des réflexes tendineux, la perturbation du réflexe plantaire, la syncinésie et la maladresse des mouvements volontaires ». « Ce syndrome, ajoutent-ils, est variable dans le degré de son intensité et la constance de ses éléments constitutifs. On l'observe très souvent associé au syndrome lui-même, plus ou moins marqué, de la débilité mentale. » Lorsqu'il est héréditaire et familial, ce syndrome me paraît bien rentrer dans le type décrit par Freud, dont il serait ainsi une forme atténuée.

Mais, encore une fois, y a-t-il lieu de faire, du groupe de ces observations comme du groupe précédent, une affection familiale particulière? Pour les mêmes raisons que précédemment, je ne saurais admettre cette séparation.

Une telle distinction nosographique ne pourrait avoir de valeur que s'il existait cliniquement, à côté du syndrome de tabes spasmodique familial, un syndrome de pseudo-sclérose en plaques et un syndrome de diplégie cérébrale familiale, suffisamment définis, que l'on retrouverait d'une manière constante dans chacun des différents groupes des cas familiaux et qui constitueraient des types descriptifs autour desquels graviteraient les cas nouvellement observés.

Or, il n'en est rien : les types purs de syndromes aberrants, ceux sur lesquels on pourrait jeter les bases d'une distinction nosographique, sont les plus exceptionnels, tandis que l'immense majorité des cas représentent des types de transition.

C'est pour une raison analogue que je ne saurais non plus considérer, comme l'ont fait certains auteurs, le syndrome de paraplégie spastique comme étant la forme pure et fondamentale de la maladie paréto-spasmodique familiale, tandis que les autres types en seraient des formes aberrantes ou compliquées, et que je ne saurais décrire, comme l'ont dernièrement fait Deléarde et Minet, sous la dénomination de formes complexes, des formes à type de sclérose en plaques, à type de maladie de Friedreich, à type de sclérose latérale amyo-

accompagnée d'un léger arrêt de développement des groupes musculaires intéressés, sans atrophie musculaire proprement dite. Ce malade est, d'autre part, un débile au point de vue intellectuel; et les auteurs, éliminant l'hypothèse d'une lésion des nerfs périphériques ou d'une lésion nucléaire, localisent le substratum lésionnel de ce syndrome dans les neurones supra-nucléaires : région capsulaire ou cerveau. Cette parésie des muscles du langage paraît être congénitale; du moins s'est-elle manifestée dans le plus jeune âge; mais le point le plus intéressant réside dans ce que ce trouble de l'élocution est familial, ayant atteint le père, un oncle et une tante paternels du malade.

1. Dupré et P. Merklen. L'insuffisance pyramidale physiologique de la première enfance et le syndrome de débilité motrice. Congrès de Nantes, 1909. (*L'Encéphale*, sept. 1909, p. 251.)

trophique, etc. Car ce qui, justement, différencie le plus les affections familiales du système nerveux des maladies acquises, comme le tabes ou la sclérose en plaques, c'est le caractère suivant : tandis qu'on peut représenter le tableau clinique de ces dernières sous une forme qui, pour être un peu schématique, reste cependant fondamentale, et autour de laquelle gravitent des formes frustes et aberrantes, les maladies familiales se présentent, au contraire, suivant un nombre indéfini de formes différentes, sans qu'on puisse considérer aucune d'elles comme le type fondamental d'une entité nosographique.

C'est pourquoi il me paraît nécessaire, en agrandissant le cadre de la paraplégie spasmodique familiale de Strümpell, de substituer à cette ancienne dénomination celle, plus générale, de *maladie paréto-spasmodique familiale*, unissant dans un même groupe tous les syndromes familiaux exprimant l'atteinte du système moteur central. S'il existe encore, dans l'échelle des transitions, quelques degrés à franchir, nul doute que des faits nouveaux ne viendront bientôt combler les derniers vides.

*
* *

Anatomie pathologique

De l'étude symptomatique de la maladie paréto-spasmodique familiale, nous nous sommes efforcés de dégager cette conclusion, que le syndrome « tabes spasmodique », tout en restant l'expression fondamentale de cette maladie, ne s'observe à l'état pur et isolé que d'une manière absolument exceptionnelle. De l'étude anatomique se dégagent des conclusions analogues.

La question, si discutée autrefois, de l'existence d'une paralysie spinale spastique acquise se présentant, suivant la théorie d'Erb, comme une sclérose systématisée et primitive des cordons latéraux, est aujourd'hui définitivement jugée. Étant alors interne de Charcot, j'avais observé les deux cas sur lesquels il établit sa description du tabes spasmodique; je les ai suivis plus tard, et ils ont été autopsiés : c'étaient, en réalité, des scléroses en plaques. Sur les dix-sept cas réunis et publiés par moi-même, en 1884, aucun d'eux, à l'autopsie, ne réalisait la lésion systématisée que l'on avait hypothétiquement conçue; c'étaient, en réalité, des affections diverses : sclérose multiple, méningo-myélite spécifique, syringomyélie.

Je ne rappellerais même plus cette ancienne discussion, si, en 1903, le Professeur Erb n'avait cru devoir défendre à nouveau la « dégénération systématisée primitive du faisceau pyramidal », en rapportant onze autopsies.

qu'il considéra comme favorables à sa thèse. Or, sur ces cas, quatre seulement, ceux de Morgan et Dreschfeld, Donaggio, Friedmann, Kühne et Strümpell, représentent la dégénération isolée du faisceau pyramidal. Encore faut-il observer, comme l'ont fait remarquer MM. Ballet et Rose, que, dans le premier, il s'agit sans doute de sclérose latérale amyotrophique; que, dans le second, il existe une atteinte légère du faisceau cérébelleux, et, dans le troisième, une altération des faisceaux de Goll et cérébelleux. Seul le cas de Donaggio paraît donc, en réalité, confirmer l'hypothèse d'Erb.

En 1904, Strümpell a encore publié trois nouveaux cas de sclérose systématisée du faisceau pyramidal, dont un héréditaire; or, les deux cas de sclérose acquise pendant la vie ne sont pas parfaitement purs, et, dans le cas de sclérose héréditaire, il existe une atteinte légère, mais néanmoins évidente, du faisceau de Goll (cas Polster). De même, dans le cas de sclérose primitive des cordons latéraux, de Dejerine-Sottas, le cordon de Goll présente de légères altérations; et dans les cas de Minkowski et de Wetsphal, le faisceau cérébelleux direct est également dégénéré.

En résumé, sans qu'on puisse contester d'une façon absolue l'existence d'une sclérose systématisée primitive du faisceau pyramidal comme substratum du tabes spasmodique d'origine non congénitale et non héréditaire, il paraît avéré, à l'heure actuelle, que le fait est absolument exceptionnel, et que le tabes spasmodique est un syndrome relevant de lésions de nature variable, scléroses combinées systématiques et secondaires, ou pseudo-systématiques et primitives.

Or, l'hypothèse qu'on avait faite tout d'abord de l'existence d'une sclérose pure systématisée primitive du faisceau pyramidal, comme substratum anatomique de la paraplégie spastique familiale, a été semblablement controversée par les autopsies réalisées depuis.

Les observations anatomiques de maladie paréto-spasmodique familiale sont encore fort peu nombreuses; et même faut-il faire quelques réserves sur l'identité ou la valeur d'un certain nombre d'entre elles : celle de Bischoff où les ventricules du cerveau sont dilatés; celle de Baumlin, où l'on constate une lepto-méningite chronique chez deux sœurs présentant le tableau clinique de la sclérose en plaques; celles de Eichhorst où, chez la mère et son enfant, on trouve les lésions de la sclérose en plaques; celle de Sante de Sanctis, à forme de sclérose en plaques, et à étiologie hérédo-syphilitique.

Or, dans celles qui restent comme les plus typiques et les plus pures, c'est encore la sclérose combinée que l'on observe. Les lésions, d'ailleurs, sont loin d'être parfaitement analogues, même lorsque l'affection s'est présentée selon le tableau le plus classique de la paralysie spastique.

D'une façon générale, la sclérose du cordon latéral prédomine, et, tout d'abord, celle des faisceaux pyramidaux. Il en est ainsi dans les deux cas

fondamentaux de Strümpell, où l'altération du faisceau pyramidal est à son maximum dans la région dorsale, diminue dans la région cervicale, et n'est plus visible dans le bulbe. Cette sclérose peut être poussée plus haut, comme dans le cas Pellizzi et dans un cas de Newmarck où elle atteint toute la voie pyramidale. Toutefois, cette dégénération est très variable dans son intensité; dans un autre cas de Newmarck[1], appartenant à la famille O. Connor (où cinq membres de cette famille sont atteints de paraplégie spasmodique classique), le faisceau pyramidal ne présente que quelques altérations insignifiantes dans la partie inférieure du faisceau croisé; ce sont surtout les faisceaux postérieurs qui sont atteints. Dans le cas de Mlle Pesker, les voies les moins touchées sont les faisceaux pyramidaux directs et croisés, malgré un syndrome de paraplégie spastique des plus prononcés; encore ne s'agit-il que d'une diminution de fibres, sans sclérose; il est vrai qu'il existe dans ce cas un arrêt de développement global de tout le système nerveux, et en particulier du cerveau.

A côté des lésions dégénératives du faisceau pyramidal, il existe, on peut dire, dans toutes les observations, des altérations de même ordre des autres faisceaux de la moelle, et même, dans un bon nombre de cas, des lésions atrophiques des cellules des régions grises. Les deux premières autopsies de Strümpell comportaient une sclérose des faisceaux cérébelleux directs et des faisceaux de Goll : semblables altérations ont été relatées depuis dans toutes les observations : nous venons de voir que, dans un cas de Newmarck, les lésions du cordon postérieur étaient les seules à considérer. La sclérose du faisceau de Gowers paraît être un peu plus rare; elle est signalée par Brissaud, par Pellizzi et Strümpell dans son second mémoire. Mlle Pesker et Newmarck notent des altérations de la colonne de Clarke. Pellizzi constate la sclérose de la zone de Lissauer et de la zone limitante latérale; il relate, en outre, des lésions d'atrophie cellulaire dans les cornes antérieures, et des altérations des racines antérieures et des ganglions intervertébraux; Strümpell fait la même constatation.

D'autre part, aux lésions médullaires s'ajoutent, dans un certain nombre de cas, des altérations des segments supérieurs du névraxe, bulbe et protubérance, cervelet, isthme et cerveau. Ainsi, dans les cas de Polster, de Strümpell, la sclérose remontait jusqu'au bulbe et à la protubérance; et si ce cas est le seul où des lésions de sclérose ont été constatées au-dessus des pyramides, il faut dire que les examens n'ont pas tous été faits avec la rigueur de la technique actuelle. Lorsque seront réalisées les autopsies des faits cliniques récents, qui comportent des manifestations bulbo-protubérantielles, céré-

1. Newmarck. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk*, XXVII, 1906.

Figure 1

Figure 2

H. Delarue, Editeur

Observation Angèle D... — Paraplégie familiale spasmodique.

Figure 1. — Photographie faite en 1904
Spasmodicité très accentuée des membres inférieurs.

Figure 2. — Photographie faite en 1908
Atténuation considérable de l'état de spasmodicité.

belleuses, pédonculaires, cérébrales, l'anatomie pathologique de la maladie paréto-spasmodique familiale se complétera, sans doute, du substratum lésionnel de ces manifestations.

Jusqu'ici, les seules altérations évidentes des segments supérieurs de l'axe nerveux ont été des lésions d'atrophie simple sans sclérose ; d'ailleurs, elles ont été observées, non pas dans des cas simples de paraplégie spasmodique familiale, mais à l'autopsie de syndromes complexes de diplégie cérébrale avec troubles du développement intellectuel.

Dans les cas de Bourneville et Crouzon, il existe, chez l'un d'eux, une atrophie du cervelet et, chez l'autre, une atrophie du cervelet, du bulbe et de la protubérance, sans autre lésion appréciable du névraxe. Dans le cas de Mlle Pesker, c'est une grande diminution des fibres et des cellules de tout l'axe nerveux, pour ainsi dire, et sans sclérose, atteignant à la fois la moelle, le bulbe, le mésencéphale et le cerveau.

Ce qui ressort donc, jusqu'ici, de l'étude anatomo-pathologique de la *maladie paréto-spasmodique familiale*, c'est tout d'abord la diversité des types anatomiques, aussi manifeste que la variété des types cliniques; il s'en faut de beaucoup, en effet, que les manifestations cliniques soient parallèles aux constatations anatomiques : et c'est pourquoi la maladie paréto-spasmodique, syndrome familial, est loin de constituer une entité morbide définie. En second lieu, nous voyons que les syndromes familiaux ne répondent pas plus que les dégénérescences accidentellement acquises à la conception du tabes spasmodique par lésions unisystématisées de la moelle; il s'agit, dans tous les cas, d'une sclérose combinée; encore ne peut-on pas affirmer que cette sclérose est toujours systématisée : elle peut, en effet, affecter dans certains cas la forme anatomique d'une sclérose marginale (Strümpell), et elle a donné à plusieurs auteurs l'impression de s'être développée par extension progressive. Enfin, le faisceau pyramidal lui-même, considéré pourtant d'une façon classique comme le substratum anatomique essentiel de la paraplégie spasmodique, présente une grande variabilité dans l'intensité de sa dégénération; et ce fait confirme ce que Cestan a mis en lumière pour la maladie de Little : à savoir que la spasmodicité n'est pas toujours fonction de l'altération du faisceau pyramidal. Nous savons que certaines formes spastiques familiales peuvent être seulement sous la dépendance d'altérations atrophiques des centres encéphaliques (cas de Bourneville et Crouzon et de Mlle Pesker).

Mais il est certains faits d'explication plus difficile; ainsi le cas suivant, concernant un état paréto-spasmodique familial, à l'autopsie duquel on ne trouve aucune altération histologique appréciable, ni du faisceau pyramidal, ni des hémisphères, ni de tout autre point de l'axe nerveux.

Il s'agit de l'observation de deux sœurs, que j'ai déjà présentées en 1896,

avec le Dr Souques, et qui n'ont jamais quitté mon service depuis 1895. L'une d'elles est morte en 1908, et son autopsie a été pratiquée par M. Rose, étant alors mon chef de clinique.

Observation VI. — Ces deux malades sont issues d'une famille dans laquelle on n'a jamais observé d'affection analogue, mais qui est fortement entachée d'alcoolisme. Elles ont un frère vivant et bien portant; trois autres enfants sont morts en bas âge.

Jeanne, l'aînée, a été prise, à l'âge de neuf ans, et Angèle, la cadette, à douze ans, des premiers symptômes d'une affection qui a été à peu près analogue chez les deux sœurs.

Angèle D... entra dans la clinique en avril 1895, alors âgée de quatorze ans. Née à terme, sans accidents, elle fit ses premières dents à sept mois, commença à marcher à dix-neuf mois. Elle a été nourrie au sein par sa mère. Son développement fut régulier.

C'est à l'âge de douze ans que débutèrent les troubles de la marche, par une faiblesse des jambes; mais malgré la progression des accidents, la malade continua à travailler. Quelque temps avant son entrée, elle semble avoir eu une scarlatine fruste.

Avril 1895. — Rigidité spasmodique des membres inférieurs, plus accusée après la marche et les fatigues, le soir; plus prononcée à gauche. Au lit, tous les mouvements s'exécutent bien, sauf l'extension de la jambe à gauche, qui est affaiblie. Dans la station debout, la cuisse et la jambe gauche restent en flexion légère; le pied est très courbé, contracturé en varus équin et ne porte que sur le bord externe et les orteils. La marche est assez facile; les réflexes tendineux sont très exagérés. Pas de clonus.

Mai 1896. — Première apparition des règles.

Janvier 1898 (Thèse de Lorrain). — L'état s'est aggravé. Au lit : pieds en varus équin, comme dans la maladie de Friedreich pied tassé d'avant en arrière, courbure plantaire exagérée. Gros orteil en hyperextension, les autres orteils en extension pour la première phalange, en flexion pour les autres. Mouvements actifs possibles, mais raideur. Debout : les pieds ne reposent que sur les orteils, le talon est attiré en haut et distant du sol de 4 à 5 centimètres. Ce n'est qu'au bout de quelques instants que la malade peut vaincre la contracture et faire reposer le pied sur la plante, incomplètement d'ailleurs à gauche. La marche est impossible sans appui et la malade ne peut faire que quelques pas en se tenant au lit. Réflexes rotuliens exagérés; pas de clonus; pas d'atrophie musculaire; signe de Romberg absent.

Il existe un certain degré de raideur du tronc qui est penché en avant. Les membres supérieurs sont un peu raides, les réflexes tendineux y sont un peu vifs.

La malade présente un torticolis chronique, tournant le menton vers la droite et rappelant le torticolis mental.

En avril 1898. — On note en plus un léger degré de scoliose lombaire gauche, avec élévation du bassin vers la droite, une adduction forcée des cuisses, un tremblement des membres inférieurs qui prend la malade au moment des mouvements volontaires, une diminution considérable de la force musculaire et une limitation des mouvements surtout pour la flexion dorsale du pied et des orteils; de plus, une certaine maladresse

des membres supérieurs. Tous les réflexes tendineux sont exagérés, le réflexe plantaire se fait en flexion; légère trépidation épileptoïde.

En 1903. — Ténotomie bilatérale du tendon d'Achille et redressement des pieds, qui permet à la malade de marcher de nouveau, mais encore avec une certaine difficulté.

En 1904. — Triple opération dirigée contre le torticolis : résection du sterno-cléido-mastoïdien, grande section du spinal gauche, résection des muscles splénius, grand complexus et angulaire de l'omoplate.

A partir de 1906. — On constate les signes d'une tuberculose péritonéale et pulmonaire, à évolution d'abord bénigne, quoique fébrile, passant par des stades alternatifs d'amélioration et d'aggravation, avec une altération notable de l'état général.

Examen du 4 septembre 1907. — État général mauvais ; muqueuses pâles, amaigrissement marqué; pouls petit, mou, fréquent; respiration superficielle. Pas de fièvre. Tuberculose cavitaire des deux poumons; plus de douleurs abdominales ; pas d'ascite.

Psychisme intact, pas de troubles subjectifs. En dehors d'un léger tremblement de la langue, rien à noter du côté des nerfs craniens. Plus de torticolis. Abdomen et rachis normaux; pas de troubles sphinctériens.

Membres supérieurs. — Normaux, sauf une diminution généralisée de la force musculaire, tenant à l'état général. Exagération des réflexes tendineux g. > dr. Hypotonie musculo-articulaire marquée.

Membres inférieurs. — Amaigris ; pas de contracture; pieds un peu bots, à concavité plantaire très accentuée : talon antérieur saillant, orteils hyperétendus dans les articulations métatarso-phalangiennes, légèrement fléchis dans les autres articulations. Force normale; réflexes patellaires exagérés; pas de clonus de la rotule. Phénomènes de Babinski, Oppenheim, Strümpell positifs des deux côtés.

Pas de Romberg; la malade se tient mieux sur le pied droit que sur le pied gauche. L'excavation plantaire et l'attitude vicieuse des orteils disparaissent dans la station debout. La marche se fait à petits pas, mais n'a pas de caractère pathologique net : peut-être légèrement paréto-spasmodique; elle est donc considérablement améliorée.

Aucun trouble sensitif, superficiel ou profond.

Ultérieurement, l'état général et l'état des poumons est allé en s'aggravant progressivement. De plus, est survenue une albuminurie (4 gr.) avec œdème des jambes.

Le 25 mai 1908. — Même état qu'en 1907. Marche relativement bonne.

Mort le 18 juin 1908, à l'âge de vingt-sept ans.

L'autopsie fut pratiquée par le Dr F. Rose trente-six heures après la mort. Au point de vue des viscères, on note une tuberculose cavitaire des deux poumons et en occupant la totalité, un foie gras et des reins un peu gros et congestionnés. Les muscles, un peu pâles et dépourvus de graisse, avaient une consistance normale.

Le système nerveux central présente un volume normal. Les circonvolutions ne sont pas petites, le cervelet a les diamètres habituels et la moelle n'est même pas gracile. Les enveloppes sont intactes : nulle part d'épaississement ni même d'opalescence. L'examen histologique ne fut pratiqué qu'avec les méthodes de Weigert-Pal et Nissl.

Furent examinés à la méthode de Nissl l'écorce des circonvolutions motrices des deux côtés, un fragment du VIIe segment cervical et du IIe segment lombaire.

Au Weigert et Weigert-Pal, l'écorce motrice des coupes transversales horizontales des deux hémisphères, les pédoncules cérébraux, le cervelet et la protubérance, le bulbe et les segments suivants de la moelle : Ier, IIIe, IVe, V^e, VIe, VIIIe segments cervicaux, Ire, IIIe, V^e, VIe, IXe, X^e segments dorsaux, Ier et IIIe segments lombaires et IIe sacré.

Les nerfs périphériques et les muscles n'ont pas été coupés ; d'ailleurs, de leur examen, nous ne pouvions espérer tirer aucun renseignement, d'autant plus que, au cas où nous aurions rencontré de légères lésions, la tuberculose pulmonaire à elle seule eût suffi à les expliquer.

Or, l'*examen de toutes nos coupes ne nous a montré aucune lésion, en dehors d'altérations cadavériques dans les hémisphères.* Si, sur certaines coupes médullaires, la coloration myélinique semble plus pâle dans les parties périphériques, et souvent avec une apparence systématisée, cette décoloration n'excède pas celle qui peut exister sur des moelles normales. Mais nous insistons sur ce fait que le faisceau pyramidal présente de haut en bas une coloration absolument normale.

En résumé, une jeune fille est prise à douze ans d'une paraplégie spasmodique à marche progressive, sans troubles de la sensibilité ni des sphincters, qui s'accompagna de pied bot varus équin bilatéral, d'abord variable, puis constant, et ayant nécessité une ténotomie double du tendon d'Achille.

A quinze ans, apparaît un torticolis qui ne cède qu'à une triple opération sur les muscles du cou et sur le spinal. L'opération des deux pieds permit de nouveau la marche, qui avait été impossible auparavant ; mais c'est surtout depuis 1906, en même temps qu'une tuberculose pulmonaire et péritonéale fit son apparition, que la marche s'améliora d'une façon frappante ; de sorte qu'en septembre 1907, au point de vue moteur, son état était presque normal ; restaient comme reliquats le double pied bot, l'attitude vicieuse des orteils, disparaissant dans la station debout, et les signes de Babinski, d'Oppenheim et de Strümpell. Le signe de Babinski, qui ne pouvait être recherché lors de la première publication en 1896, n'existait pas en 1898 ; mais constaté d'une façon très nette par nous en 1907, il fut retrouvé encore en mai 1908 quelques semaines avant la mort. Le clonus du pied n'est signalé qu'une fois, en 1898 ; mais il n'est pas certain que cette « trémulation épileptoïde » ait été un clonus véritable

La sœur, Jeanne, présente encore actuellement une paraplégie avec raideur intense, pied bot, signe de Babinski intermittent et clonus, sans troubles sensitifs ni sphinctériens, et de plus une ébauche de spasme des muscles droits du cou. Le tableau présenté en 1898 par Angèle était la reproduction exacte, mais moins accentuée de l'état actuel de sa sœur.

Or, l'examen anatomique du système nerveux d'Angèle a été complètement négatif. Comment donc expliquer les phénomènes qu'elle a présentés ?

Avant tout, on doit se demander si la malade a été vraiment atteinte d'une affection organique, ou seulement d'un trouble névrosique? Or, malgré les caractères du torticolis, cette dernière hypothèse nous paraît tout à fait inadmissible, étant donné la progressivité initiale et lente de la parésie, le pied bot précoce, les signes de Babinski, d'Oppenheim et de Strümpell, l'exagération des réflexes aux quatre membres, etc.

Il s'agit donc bien d'une paraplégie spasmodique organique, et dont le caractère familial est manifeste, étant donné la similitude des symptômes chez les deux sœurs, le début de l'affection sensiblement au même âge, l'évolution progressive de la maladie, du moins dans la première partie de son cours, et indépendamment de toute condition étiologique acquise pendant la vie.

Mais quelle est donc cette paraplégie spasmodique sans lésions appréciables du névraxe ?

Je ne crois pas, en premier lieu, qu'on puisse réellement nous reprocher de ne pas avoir débité la moelle en coupes en série ininterrompue. Si les quelques rares segments médullaires négligés avaient contenu une lésion intéressant le faisceau pyramidal, celle-ci aurait eu le temps de produire une dégénérescence descendante du faisceau.

Par contre, et comme M. Rose le fait remarquer, il est regrettable qu'il n'ait pas pu examiner au moins quelques segments médullaires avec une méthode capable de colorer les cylindraxes, la méthode de Cajal, par exemple; s'attendant à trouver les lésions classiques d'une sclérose combinée, il avait mis, en effet, les pièces dans le bichromate de potasse. On pourrait donc supposer ainsi l'existence d'une lésion fine des fibres mêmes du faisceau pyramidal, sans lésion de leur gaine myélinique ; mais nous ne le croyons pas : d'abord parce que la surcoloration de certaines coupes au Van Gieson permet de voir un cylindraxe qui paraît de volume normal, ensuite parce que le faisceau pyramidal n'est pas diminué par rapport aux autres faisceaux, et qu'il n'existe à son niveau aucune trace de réaction scléreuse ou névroglique.

D'ailleurs, cette absence d'altérations du névraxe, du moins histologiquement appréciable, paraît moins étonnante qu'elle ne semble au premier abord, si l'on remarque que la rigidité spasmodique et la diminution de force musculaire des membres inférieurs, avec l'énorme difficulté de la marche et de la station qui en résultait, après avoir atteint leur maximum vers 1900, sont restées stationnaires jusque vers 1906, et qu'elles ont ensuite nettement rétrocédé, d'une façon progressivement décroissante, jusqu'à l'époque de la terminaison fatale. Cette évolution régressive n'a d'ailleurs pas eu lieu chez la sœur aînée, du moins jusqu'à l'époque présente.

Faut-il attribuer à l'infection tuberculeuse, qui survint en 1906, une action favorable sur l'évolution de la paraplégie spasmodique? Je ne le crois pas.

Je crois plutôt que l'affection que présente Angèle D... doit être rapprochée de la maladie que Lenoble de Brest a observée chez trois membres de la même famille, le père et les deux fils. Chez ces trois personnes, les accidents débutèrent, au même âge, par des sensations de froid, des fourmillements, des douleurs dans les membres inférieurs; puis survint une phase de paraplégie douloureuse, avec exagération des réflexes, atrophie des membres inférieurs, rendant la marche presque totalement impossible. Stationnaire pendant plusieurs années, la maladie subit ensuite une évolution régressive, telle que les troubles de la marche ont complètement disparu chez le père, et que le fils aîné ne présentait plus, lors de la communication, qu'une certaine limitation des mouvements des orteils et un léger trouble de la marche. Le cadet était encore dans la phase de paraplégie spasmodique.

Lenoble avait donné à cette affection le nom de *paraplégie familiale transitoire*. Mais aucune autopsie n'avait été faite, les malades ayant conservé une parfaite santé générale. Je ne connais pas, d'ailleurs, d'autres faits analogues dans la littérature médicale.

Il serait prématuré de tenter une explication de ces faits. Il reste seulement, de leur simple constatation, que le système moteur central peut être affecté d'un trouble constitutionnel et familial déterminant pendant une certaine période de la vie une paraplégie spasmodique, du type dit « organique ». Quelle est la nature de ce trouble de l'appareil moteur? L'histologie nous a paru impuissante à la découvrir. Le mot de « trouble fonctionnel » masquerait mal notre ignorance. Peut-être, cependant, est-ce dans les relations qui unissent le fonctionnement de l'appareil nerveux à certaines fonctions encore mal connues de l'organisme, comme celles qui président au développement général de l'individu ou à son évolution pubérale, et dont l'influence ne s'exerce que pendant une certaine période de la vie, qu'il faudrait chercher la cause de cet arrêt transitoire du fonctionnement de l'appareil moteur central?

*
* *

Rapports anatomiques et nosologiques entre les syndromes paréto-spasmodiques et cérébello-ataxiques familiaux

Nous avons relaté précédemment quels étaient les points de contact qu'offraient entre eux les cas les plus typiques du syndrome paréto-spasmodique

1. Lenoble. La paraplégie familiale transitoire. (*Arch. de neurologie*, mars 1901.)

et du syndrome cérébello-ataxique; et nous avons montré, observations à l'appui, qu'il existait entre les deux ordres de syndromes, des types de transition.

Ces rapports étroits, nous les retrouvons dans l'étude anatomo-pathologique de ces deux syndromes familiaux. Pour ne prendre que les cas les plus typiques des deux grands syndromes, et en éliminant même, dans cette comparaison, les cas dits de transition, nous constatons l'existence de nombreuses analogies. Nous avons insisté, dans le chapitre précédent, sur la fréquence des lésions pyramidales dans la maladie de Friedreich et dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse; nous devons maintenant souligner l'existence presque constante d'altérations des faisceaux de Goll, des cordons cérébelleux directs et de Gowers, dans la paraplégie spasmodique familiale.

D'ailleurs, il existe entre les deux groupes de maladies familiales, des analogies histologiques frappantes : comme dans la dystrophie cérébelleuse familiale, on a constaté, à l'autopsie, des syndromes spastiques héréditaires, des altérations consistant, selon des proportions variables : 1° en une atrophie simple, numérique et cellulaire des éléments nerveux; 2° en une sclérose névroglique de certains faisceaux médullaires ; 3° et, très accessoirement, en des lésions des vaisseaux, des méninges et du tissu conjonctif. Ces dernières lésions sont de peu d'importance, et si elles posent ici, comme pour la dystrophie cérébelleuse familiale, le problème pathogénique de l'influence des processus toxi-infectieux sur le développement de la maladie, on ne peut guère, à l'heure actuelle, en donner la solution, en raison même de l'insuffisance des données du problème.

D'ailleurs, nous avons examiné, dans un chapitre précédent, cette question générale de la pathogénie des maladies familiales. Quelle que soit la théorie pathogénique à laquelle on se range, au sujet de la nature et du mécanisme physio-pathologique des lésions des maladies familiales, un fait reste fondamental : c'est l'existence d'une dystrophie héréditaire et congénitale, localisée sur tout ou partie de l'axe nerveux. Cette dystrophie congénitale nous est apparue nettement dans les autopsies de la plupart des syndromes cérébello-ataxiques familiaux, sous la forme d'une petitesse relative, par trouble du développement, de tout ou partie de l'axe cérébro-spinal; or, cette petitesse congénitale a été retrouvée à l'autopsie de deux cas de maladie paréto-spasmodique familiale et elle s'y présente à peu près sous le même type que dans les cas précédents : c'est l'atrophie du système cérébelleux qui prédomine[1].

1. Il est intéressant de noter la fréquence de cette atrophie du cervelet, sous une forme variable (atrophie totale ou partielle, macroscopique ou histologique), dans nombre d'affections dégénératives du système nerveux, même lorsque ces affections n'ont manifesté, dans

Cette dystrophie, qu'elle ait influencé ou non le développement anatomique de l'axe cérébro-spinal, se manifeste en second lieu, à un certain âge de la vie, sous la forme de lésions d'atrophie simple ou avec sclérose ; peut-être les processus intercurrents interviennent-ils alors et exercent-ils une influence sur la nature même de la lésion ?

*
* *

De l'exposé de ces trois formes principales de maladies familiales, il importe, en dernier lieu, de dégager un certain nombre de conclusions générales.

Tout d'abord, nous avons vu quelle était la multiplicité des formes cliniques, considérées dans chacun des trois groupes. Nous avons, en outre, constaté que les types purs, expression clinique d'une lésion rigoureusement systématisée et localisée sur un système anatomo-fonctionnel, étaient en réalité l'exception, et que les formes complexes et de transition constituaient la grande majorité des cas.

Et en considérant, d'autre part, le substratum lésionnel de ces différents types, nous avons vu que ces maladies familiales se présentent, sauf dans un très petit nombre de cas, sous la forme de lésions combinées de divers systèmes anatomo-fonctionnels, et dont la variété peut être considérée comme infinie. Il est, d'ailleurs, à remarquer qu'à une lésion combinée correspond parfois un syndrome clinique parfaitement pur.

Cette multiplicité à l'infini des espèces morbides de la pathologie nerveuse hérédo-familiale entraîne nécessairement cette conclusion, qu'il serait impossible de vouloir faire rentrer tous les cas, passés et à venir, dans un nombre limité de types descriptifs ayant une valeur nosographique. Et l'on serait d'autant plus dans l'erreur que des syndromes familiaux analogues ne sont pas toujours l'expression de lésions analogues, ni dans leur disposition, ni dans leur nature.

Or, parmi les nombreuses manifestations de la dystrophie nerveuse hérédo-familiale, on peut rassembler, en un groupement relativement défini, les

leur tableau clinique, aucun élément de ce qu'on entend par le « syndrome cérébelleux. » C'est ainsi que, en dehors même des maladies hérédo-familiales à proprement parler, MM. Klippel et Lhermitte, Claude (*Société de psychiatrie de Paris*, 2 janvier 1909), ont constaté, dans plusieurs de cas de démence précoce, d'une part des atrophies cérébelleuses apparaissant nettement comme des aplasies congénitales, résultats d'un trouble du développement, et d'autre part des altérations atrophiques, pathogéniquement secondaires, mais indiquant encore la débilité constitutionnelle de cet organe. On peut dire que de toutes les parties de l'axe nerveux, le cervelet est bien celle qui subit avec la plus grande intensité l'influence des perturbations du développement embryogénique.

trois grands syndromes précédents : syndrome de Friedreich, hérédo-ataxie cérébelleuse, paraplégie spasmodique familiale. L'étude que nous en avons faite nous a montré, en effet, qu'il existe entre eux des rapports étroits, tant dans leur expression clinique que dans leur substratum lésionnel, et que des types de transition, en grand nombre, constituent les anneaux d'une chaîne ininterrompue reliant les types extrêmes, pendant que des formes complexes synthétisent les trois formes fondamentales.

Le fait que, dans un certain nombre de cas, la maladie, ayant débuté sous l'aspect d'un de ces syndromes principaux, a ensuite versé dans un autre syndrome [1], et cet autre fait que, dans nombre de familles, l'affection prend, chez les divers membres atteints, une forme différente et qui se rapproche plus ou moins de tel ou tel des trois grands types, corroborent cette manière de considérer le syndrome de Friedreich, le syndrome de P. Marie, le syndrome de Strümpell, comme les trois syndromes fondamentaux d'une grande maladie familiale, qui peut s'exprimer soit seulement par l'un d'eux, soit, et beaucoup plus souvent, par la fusion de leurs symptômes.

Les syndromes auxquels d'éminents neurologistes ont donné leur nom, syndrome de Friedreich, de Strümpell, de P. Marie, méritent bien, il est vrai, une description clinique spéciale; mais ils ne doivent plus être considérés comme des entités morbides distinctes.

Dans le précédent chapitre, nous avons indiqué, quels étaient, à côté des deux types fondamentaux de Friedreich et de P. Marie, les types secondaires, le plus communément observés, de la maladie cérébello-ataxique familiale. De même, dans la *maladie paréto-spasmodique familiale*, peut on distinguer :

1° Le *syndrome paraplégie-spasmodique pur : ou syndrome de Strümpell :*

2° Le *syndrome paraplégie-spasmodique avec manifestations cervico-bulbaires ou syndrome spastique bulbo-spinal ;*

3° Le *syndrome de diplégie spasmodique, avec ou sans troubles intellectuels, ou syndrome spastique cérébro-spinal.*

Et les différents types de transition entre la maladie paréto-spasmodique et la maladie cérébello-ataxique familiale, pourront eux-mêmes s'exprimer sous les dénominations de *type cérébello-spasmodique. ataxo-spasmodique, cérébello-bulbo-spasmodique*, etc.

En réunissant ces différents syndromes dans un groupement nosologique, qui me paraît avoir une individualité clinique réelle, je n'ai pas l'intention, toutefois, de vouloir faire de ce groupement une nouvelle maladie familiale

1. Ballet et Rose rapportent même ce fait curieux d'une affection familiale débutant par des troubles cérébelleux, et finissant par de la spasticité, les premiers ayant disparu.

au cadre rigoureusement défini, et nosographiquement distincte des autres manifestations de la dystrophie hérédo-familiale du système nerveux.

Aucun groupe morbide de cette grande famille tératologique ne saurait, en effet, être considéré comme une maladie distincte; il faut établir, une fois pour toutes, que la nosographie des dystrophies familiales est, en cela, toute différente de celle des processus acquis. Le groupe de syndromes que nous venons de réunir se rattache, en effet, soit par quelques-unes de ses manifestations aberrantes, soit par des cas complexes établissant une transition, soit par des variations de l'hérédité dystrophique dans sa transmission aux descendants, aux autres syndromes hérédo-familiaux, et en particulier au groupe des *atrophies musculaires progressives*.

CHAPITRE V

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

SUR LES

ATROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES

SOMMAIRE

« L'atrophie musculaire progressive » de Duchenne de Boulogne englobait indistinctement tous les faits cliniques connus sous le nom de « fonte des muscles ». Les travaux de Charcot et de ses contemporains commencent à distraire de son cadre la sclérose latérale amyotrophique, la syringomyélie, les atrophies par lésions nerveuses, etc.

Leyden, Friedreich, Landouzy, Dejerine, Erb séparent, des atrophies musculaires progressives de l'adulte, celles de l'enfance et de l'adolescence qui sont des affections primitives des muscles. Plusieurs types en sont d'abord décrits séparément : « myopathie type facio-scapulo-huméral », « dystrophie musculaire progressive à type juvénile », etc. ; ils sont ensuite rattachés à la « paralysie pseudo-hypertrophique » ; et enfin réunis avec elle en un seul groupe suivant la dénomination générale de « dystrophie musculaire progressive », ou « myopathie primitive progressive ». On oppose dès lors nettement la « myélopathie progressive », type Aran-Duchenne, à la « myopathie primitive progressive ».

Cependant certains types d'atrophie musculaire ne purent être rangés dans aucun de ces deux groupes : en premier lieu, l'« atrophie du type Charcot-Marie », apparentée à la fois au type Aran-Duchenne et au tabes dorsalis ; ensuite la « névrite interstitielle hypertrophique progressive de l'enfance » de Dejerine et Sottas. Enfin l'atrophie musculaire « type Werdnig-Hoffmann » vint établir la transition entre les atrophies myopathiques et myélopathiques.

Ces différentes affections trouvent d'ailleurs un lien dans leur commune origine : l'hérédité directe. On peut dire de toutes, même pour les cas aberrants, qu'elles sont héréditaires et familiales. Elles se rattachent d'autre part aux autres dystrophies dégénératives de l'appareil nerveux : sclérose latérale amyotrophique, ataxie héréditaire, maladie de Thomsen, etc.

Les études récentes sur les « myasthénies », les « myotonies », les « myatonies » permettent d'envisager la question de la pathogénie de ces dystrophies musculaires. La myasthénie paraît avoir des points de contact avec la myopathie et la paralysie périodique familiale. La myotonie congénitale a de grandes affinités avec les myopathies. Dans la myatonie, on a trouvé, d'une part, des lésions diffuses du neurone spino-musculaire, d'autre part, des altérations du corps thyroïde et du thymus.

En somme, il existe des rapports certains, mais obscurs, entre la myopathie, la myasthénie, la myotonie. Ces relations se manifestent dans l'anatomie pathologique de ces affections, qui apparaissent toutes comme un trouble du développement originel du neurone spino-musculaire, peut-être sous la dépendance de perturbations des glandes à sécrétion interne.

Les atrophies musculaires progressives et affections connexes ont pour substratum la dégénération de tout ou partie du neurone spino-musculaire ; mais en réalité elles forment un groupe homogène. Par le type Charcot-Marie, par la névrite interstitielle de Dejerine-Sottas, le groupe des atrophies musculaires progressives entre en contact avec le groupe des scléroses combinées familiales.

L'atrophie musculaire progressive fut édifiée, comme espèce nosologique distincte, par Duchenne, de Boulogne. Il y a plus d'un demi-siècle maintenant que ce génial observateur engloba, sous ce nom, toute une série d'affections ayant, comme caractère commun, la fonte lente et progressive des masses musculaires striées, survenant, le plus ordinairement, d'une façon bilatérale, en commençant, habituellement, par l'extrémité des membres, pour gagner la racine de ceux-ci, et pour s'étendre même aux muscles du tronc et à ceux innervés par certains nerfs craniens. L'évolution de la maladie, qui peut embrasser de longues années, est sans retentissement direct sur la santé générale de l'individu atteint. Cette affection, déclarait Duchenne, peut s'observer aussi bien chez les enfants que chez les adultes. En ne tenant compte que d'un seul caractère, l'atrophie musculaire, Duchenne avait été ainsi conduit à placer, dans un même cadre, une série d'affections qui n'ont de commun avec l'*atrophie musculaire protopathique*, pour me servir de l'expression de Charcot, que la fonte des muscles; il avait négligé l'étude des réflexes, que l'on ne faisait pas à son époque, l'étude des troubles de sensibilité, etc.

Or, peu à peu, le patient travail des observateurs démontra qu'il fallait distraire du cadre de l'*atrophie musculaire progressive* une série d'affections qui la simulent, mais qui en diffèrent foncièrement : ainsi la « sclérose latérale amyotrophique » ou maladie de Charcot ; la « syringomyélie », la « névrite lépreuse » ou d'autres variétés d'inflammation chronique des nerfs, à forme amyotrophique, etc. Bientôt même, il apparut à certains observateurs, et non des moindres, que le type primitif de Duchenne disparaissait complètement. C'était aller un peu loin dans la voie de la réaction, et des observations indiscutables, cliniques et anatomiques, ont définitivement établi la réalité du type qui est connu, depuis la description classique de Charcot, sous les noms d'atrophie musculaire progressive spinale, type Aran-Duchenne, myélopathie. On sait, depuis les observations déjà anciennes de Cruveilhier, de Luys, de Lockhart-Clarke, de Charcot et Joffroy, Dejerine, etc., que la fonte des muscles est étroitement subordonnée à l'altération des grandes cellules trophomotrices des cornes antérieures de la moelle. Le tort avait été, au début, lorsqu'on englobait sous le même nom toutes les variétés d' « atrophies musculaires progressives », de penser que toutes étaient dues à des lésions de même siège et de même nature.

On le vit bien lorsque, parallèlement au travail de revision auquel je faisais allusion, il y a un instant, un autre, non moins important, fut pour-

suivi. Déjà, en 1863, dans son *Traité des maladies de la moelle épinière*, Leyden proclamait la nécessité de distraire du groupe des « atrophies musculaires progressives » de l'adulte, certaines variétés évoluant chez l'enfant, parce qu'elles débutaient de très bonne heure dans la vie, parce qu'elles commençaient par les membres inférieurs en progressant de bas en haut; parce qu'on les observait, assez ordinairement, chez plusieurs membres d'une même famille; j'ai rappelé, tout à l'heure, que Duchenne, de Boulogne, qui avait vu de ces cas, les avait incorporés dans l'atrophie musculaire progressive ordinaire. Et, dès 1873, Friedreich proclamait catégoriquement, à l'encontre de l'opinion émise en France et en Angleterre, que l'atrophie musculaire progressive est toujours une affection primitive des muscles. Bientôt parurent, relativement à cette question, les importants mémoires bien connus de mes collègues, MM. Landouzy et Dejerine, sur les *myopathies, type facio-scapulo huméral,* puis ceux d'Erb de Heidelberg, sur la *dystrophie musculaire progressive, à type juvénile.* Ensuite, successivement, furent décrits d'autres types, s'éloignant des tableaux cliniques créés par les premiers observateurs par quelques traits symptomatiques : âge du début, siège des muscles primitivement envahis par l'atrophie, mélange, en proportions variables, de l'atrophie et de la pseudo-hypertrophie, etc., ce fut le *type Leyden-Mœbius*, le *type Zimmerlin*, etc. On connaissait d'ailleurs à cette époque, et déjà depuis longtemps, depuis la description restée classique de Duchenne, en 1861, la *paralysie pseudo-hypertrophique.* L'étude attentive de cette dernière affection avait conduit les observateurs à deux constatations fort importantes ; la première, c'est qu'elle était une maladie exclusivement musculaire, l'histologie pathologique démontrant, d'une façon indiscutable, grâce aux procédés perfectionnés de la technique, que le système nerveux central et le système nerveux périphérique étaient tout à fait indemnes, la lésion caractéristique siégeant uniquement dans le muscle, et consistant en un mélange de fibres atrophiées et de fibres hypertrophiées, avec surcharge graisseuse du tissu conjonctif interstitiel. La seconde constatation, non moins capitale que la première, découlait des observations, publiées par divers médecins, qui prouvaient que la paralysie pseudo-hypertrophique peut se terminer par une atrophie générale des muscles, primitivement hypertrophiés en apparence. Ainsi donc, comme Mœbius le fit remarquer avec raison, entre le type qu'il décrivait en même temps que Leyden, et la paralysie pseudo-hypertrophique, il n'y avait aucune différence, ni quant au mode de début, ni quant aux muscles primitivement atteints, ni quant à leur ordre d'envahissement, le caractère de pseudo-hypertrophie résidant uniquement dans le volume du muscle hypertrophié, par le fait de la surcharge graisseuse.

Enfin, les observations d'atrophies musculaires progressives familiales

se faisant de plus en plus nombreuses, on publia bientôt une série de cas qui montrèrent toutes les modalités possibles, quant au point de départ de l'atrophie musculaire progressive familiale, y compris la paralysie pseudo-hypertrophique, et quant à son mode d'envahissement, si bien que l'on fut amené tout naturellement, et par la logique des choses, à décrire sous la dénomination de : *dystrophie musculaire progressive*, *myopathie primitive progressive*, des types équivalents au point de vue clinique. Or, on savait déjà que la paralysie pseudo-hypertrophique dépend uniquement d'une lésion des muscles; de même Dejerine et Landouzy, dans leurs deux remarquables mémoires de 1884 et 1885, avaient également démontré, avec preuve anatomique indiscutable, que le type qu'ils faisaient connaître était simplement de nature myopathique. Erb, s'appuyant sur des biopsies et sur l'identité de sa forme juvénile avec la paralysie pseudo-hypertrophique, arrivait aux mêmes conclusions. J'ajoute que toutes les constatations faites depuis, pour les diverses variétés de dystrophies, ont déposé dans le même sens.

Il devenait donc urgent de distraire du cadre de l'*atrophie musculaire progressive*, telle que l'avait conçue Duchenne, deux formes qui paraissent absolument distinctes l'une de l'autre; l'une : l'*atrophie musculaire progressive spinale myélopathique, type Aran-Duchenne*; l'autre, la *myopathie primitive progressive, ou dystrophie musculaire progressive d'Erb*. C'est en effet Erb qui, autant que je sache, a émis le premier l'opinion que tous les types morbides de myopathie ne doivent pas être considérés comme des espèces morbides distinctes, mais bien comme des formes d'une même maladie. Charcot, dans une leçon célèbre, publiée en 1885, et intitulée « Revision nosographique des atrophies musculaires progressives », a fait une mise au point tout à fait remarquable de cette question, qui, à partir de cette date, parut être définitivement jugée. Il était, cependant, bien loin d'en être ainsi!

Donc, en 1885, on considérait comme deux maladies distinctes essentiellement, et la *myélopathie progressive* (*type Aran-Duchenne*) et la *myopathie progressive d'Erb*, avec ses divers types portant, à juste titre, le nom des auteurs, qui, les premiers, les ont décrits. Et, dans un parallèle facile à établir, on opposait les uns aux autres les caractères supposés distinctifs des deux affections : 1° *la myélopathie progressive* ne survenait, disait-on, qu'à l'âge adulte; elle était individuelle, n'étant ni familiale, ni héréditaire; elle commençait généralement par les petits muscles des extrémités supérieures; pendant sa lente évolution, les muscles en voie d'atrophie présentaient des secousses fibrillaires, leurs réactions électriques étaient toujours assez fortement troublées, etc. ; 2° dans *la myopathie primitive progressive*, l'hérédité jouait un rôle prépondérant; la maladie commençait, non pas aux extrémités, mais à la

racine des membres, parfois même elle débutait par les muscles de la face ; l'évolution de l'atrophie était encore plus lente que dans la forme précédente, et ne s'accompagnait, pour ainsi dire jamais, — à un moment donné, on disait nettement jamais, — ni de contractions fibrillaires, ni de troubles des réactions électriques ; à côté des muscles en voie d'atrophie, on en voyait souvent d'autres augmentés de volume par surcharge graisseuse, etc.

Je dois dire que cette création de deux maladies distinctes, de deux variétés nettement séparées d'atrophie musculaire progressive, ne fut pas acceptée d'une façon unanime par tous les auteurs, et je fus de ceux-là. Suivant attentivement tout ce qui se publiait sur cette question, j'étais frappé, de temps à autre, par la lecture d'observations que je ne pouvais ranger, sans violenter les faits, dans l'un ou l'autre des groupes établis aux dépens de l'affection primitive, telle que l'avait conçue Duchenne. Je vise surtout ces formes qu'on disait anormales : parce qu'elles ne répondaient exactement à aucune des deux subdivisions, myélopathique et myopathique. Parmi ces dernières, je range, au premier plan, le type d'atrophie musculaire progressive que Charcot et Marie nous ont fait connaître, dès 1886. Ce type, en effet, peut se présenter comme une maladie familiale et héréditaire ; l'affection commence généralement dans l'enfance ou dans l'adolescence ; parfois même, elle fait son apparition à une époque beaucoup plus tardive de la vie ; elle débute ordinairement par les deux derniers segments des membres inférieurs, mais, d'autres fois, elle apparaît dans les petits muscles des mains ; elle marche très lentement, de bas en haut ; elle respecte, d'habitude, les muscles du tronc ; l'évolution de l'atrophie s'accompagne, le plus souvent, de contractions fibrillaires, de troubles des réactions électriques ; des altérations de la sensibilité ont été quelquefois notées ; la marche de l'affection est des plus lentes ; elle laisse pendant de longues années, aux malades, une force musculaire suffisante, bien supérieure à celle des mêmes segments atteints dans la myélopathie progressive primitive, etc. Tel est le résumé synthétique du *type Charcot-Marie, forme neurotique de l'atrophie musculaire progressive* des auteurs allemands, *type péronier* des auteurs anglais, de Tooth en particulier. Un pareil type était bien fait pour jeter des doutes dans l'esprit, relativement à la valeur des caractères considérés comme distinctifs entre la myélopathie progressive primitive et la myopathie également progressive primitive. Aussi n'hésitais-je pas, dans les conférences que je fis en 1888, comme agrégé, à la Faculté de médecine, — et quoique l'anatomie pathologique n'eût pas encore prononcé, — à considérer le type nouveau comme comblant le fossé que l'on avait cherché à établir entre les myélopathies et les myopathies, et comme ramenant l'unité entre les deux grandes variétés d'atrophies musculaires progressives que l'on avait opposées l'une à l'autre. Mes prévisions ne se sont pas tout à fait

réalisées, en ce sens que l'on sait bien, aujourd'hui, de par les autopsies faites, que les lésions du type Charcot-Marie s'apparentent, à ne regarder que les caractères histologiques généraux, à deux espèces morbides définies : la « myélopathie », type Aran-Duchenne, et le « tabes dorsalis », puisqu'elles réunissent, sur un même sujet, les altérations histologiques de ces deux maladies. L'atrophie musculaire progressive Charcot-Marie constitue donc, à mon avis, un type tout à fait à part, véritable hybride, dans le groupe des atrophies musculaires progressives. Et d'ailleurs les formes cliniques de ce type se sont, de nos jours, singulièrement accrues, en s'éloignant, par un côté ou par un autre, du type primitif.

Ce que je viens de dire du type Charcot-Marie, je pourrais le répéter de la maladie familiale décrite par Gombault et Mallet, individualisée en 1893 par Dejerine et Sottas sous le nom de *névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance*, et dont le docteur Long vient de publier un cas, avec autopsie, cas qui s'est montré isolé, et qui n'a fait son apparition qu'à l'âge de quarante ans. Quoique distinct du type précédent, anatomiquement et cliniquement, il s'y relie cependant, assez étroitement, par les principaux détails de sa symptomatologie, de son évolution, de ses lésions. Mais pas plus que le type Charcot-Marie, il ne peut servir à établir la transition entre les myélopathies et les myopathies.

La forme de transition qui devait ramener, comme je l'avais pensé, l'unité dans les atrophies musculaires progressives, nous est venue du type d'atrophie musculaire progressive connu sous le nom de *type Werdnig-Hoffmann*. En effet, ce type — et on ne pouvait en supposer un plus parfait — décrit pour la première fois en 1890, par Werdnig, et par Hoffmann, en 1893, présente les caractères généraux suivants : l'affection débute dans la première enfance; elle revêt le caractère familial; elle s'annonce d'abord par une parésie motrice des membres inférieurs ainsi que des muscles du dos, amenant plus ou moins rapidement l'impotence complète de ces parties; ensuite, elle envahit les muscles des membres supérieurs, puis ceux de la nuque et du cou. Aux quatre membres, la paralysie motrice se produit d'abord aux parties proximales, pour gagner progressivement les parties distales. Elle s'accompagne d'une atrophie musculaire symétrique, à évolution lente et progressive, masquée, ou non, par une certaine adiposité. Les contractions fibrillaires font généralement défaut; par contre, il existe toujours des troubles importants des réactions électriques. Les réflexes tendineux sont absents. La maladie envahit symétriquement les deux parties du corps. Le pronostic est des plus graves, et la mort survient, en quatre ou cinq années.

L'histologie montre des lésions atteignant d'emblée tout le système spino-musculaire : atrophie dégénérative des cornes antérieures de la moelle,

des racines antérieures, des nerfs périphériques, et atrophie également primitive des muscles, avec adiposité interstitielle, sans hypertrophie des fibres musculaires. Armand Delille et Boudet viennent de publier la première autopsie faite chez un nourrisson. Les altérations qu'ils ont constatées étaient semblables aux précédentes, décrites chez des enfants beaucoup plus âgés. Cette dystrophie est donc le trait d'union entre le type Aran-Duchenne et les myopathies primitives.

*
* *

Ce n'est pas uniquement dans le but de rappeler l'historique de ces affections que j'ai rapporté ces détails, relatifs aux fluctuations de l'opinion médicale en matière de nosologie des « atrophies musculaires progressives »; je voudrais, maintenant, en tirer les déductions que les considérations générales que je viens de faire valoir me paraissent comporter. Puisque aucune des barrières que l'on avait cru devoir élever entre les divers groupes « d'atrophies musculaires progressives » n'offre un caractère assez absolu, pour les séparer vraiment les uns des autres, force est donc de les envisager, au point de vue nosologique, dans leur ensemble. Or, les mêmes lois, les mêmes circonstances qui président à leur développement sont en effet valables pour toutes les variétés décrites, et, parmi ces lois, l'une d'entre elles me paraît dominer la question, celle de *l'hérédité directe*. Le plus souvent, surtout quand la maladie est familiale, quand elle se présente chez plusieurs membres d'une même famille, cette notion d'hérédité est indiscutable. On ne pourrait la mettre en doute que lorsque l'on observe un cas aberrant, ayant fait son apparition tardivement; mais n'a-t-on pas vu, même pour les myopathies qui sont les affections le plus sûrement héréditaires et familiales, de ces cas isolés ne survenant, par exemple, qu'après cinquante ans. La question de l'âge d'apparition de la maladie, pas plus que son caractère d'isolement, ne peuvent donc suffire à faire considérer comme une espèce à part, telle ou telle variété d'atrophie musculaire progressive, aussi bien pour les types ressortissant au groupe myélopathique, que pour ceux qui font partie du groupe myopathique, ou du groupe hybride, tenant à la fois du type myélopathique et des scléroses combinées familiales (type Charcot-Marie, type Dejerine-Sottas).

Ces différents types hybrides, qui comportent des lésions dégénératives des cordons postérieurs et des cellules trophomotrices des cornes antérieures, nous font comprendre la constitution de cet autre type, qui est caractérisé par des lésions des mêmes cellules des cornes antérieures, et par des altérations, non plus des cordons postérieurs, mais des cordons latéraux; je vise en ce moment *la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot*. Dès 1894, dans mes leçons sur l'hérédité, j'avais proclamé la nécessité de réunir, dans

un même groupe nosologique, toutes ces unités éparses, parce que toutes sont le produit de la « dégénérescence héréditaire », parce qu'une fois constituées, quels que soient les éléments anatomiques touchés, elles ont une marche fatale, progressive, plus ou moins lente, plus ou moins rapide, parfois avec des temps d'arrêt appréciables. En réalité, ce sont des manifestations tératologiques, véritables signatures de la dégénérescence héréditaire dont elles constituent un des stigmates physiques des plus importants. Ce que je viens de dire de la « sclérose latérale amyotrophique » s'applique — ai-je besoin de le souligner — à la « *paralysie bulbaire progressive* », voire même à toutes les maladies héréditaires et familiales : *ataxie héréditaire, scléroses combinées primitives, maladie de Thomsen, ophtalmoplégie familiale et héréditaire,* dont j'ai rapporté de beaux exemples, *paraplégie spasmodique familiale*, etc.

Mais avant de tirer de tous ces faits les autres déductions qu'ils me paraissent comporter, je voudrais envisager encore un autre côté de la question, que des études relativement récentes sur les myasthénies, les myotonies, et, surtout, les myatonies, permettent de soulever aujourd'hui, relativement à la pathogénie des « dystrophies musculaires » considérées à un point de vue général.

La *myasthénie* ou maladie d'Erb-Goldflam ou asthénie bulbo-spinale, ainsi que je l'ai encore appelée, commence à être aujourd'hui bien connue. Des travaux fort intéressants ont été publiés, sur ce sujet, dans divers pays, particulièrement en Allemagne, en Angleterre, aux États-Unis, en France. Extrêmement complexe, cette question nécessite, actuellement, d'être reprise d'une façon complète, ce que je ferai dans un des chapitres de cet ouvrage. Rappelons donc simplement ici que ce syndrome est caractérisé en général, au point de vue symptomatique, par du ptosis, par la parésie des muscles de la nuque, par la lenteur de la parole et de la mastication, par le nasonnement de la voix, par une faiblesse musculaire plus ou moins généralisée, par la gêne de la marche, par la fatigabilité des muscles atteints, par une réaction électrique que, pendant longtemps, on a cru propre à cet état morbide, la réaction d'épuisement, etc. Or, deux auteurs français, MM. Klippel et Villaret, ont publié, en 1906, dans les *Archives générales de médecine*, un très important travail sur les rapports existant entre la myasthénie et la myopathie. Ils ont relevé, avec soin, les cas intermédiaires et les points de contact entre les deux affections : caractère familial dans quelques cas de myasthénie, réaction électrique de Jolly dans certaines myopathies, formule générale anatomo-pathologique semblable dans les deux syndromes. Ces constatations ont une grande importance doctrinale. Elles peuvent être étendues à la *paralysie périodique familiale* considérée, par nombre d'auteurs, comme étant une myopathie primitive héréditaire, familiale, dans laquelle les

muscles sont momentanément altérés dans leurs fonctions, et aussi dans leurs réactions électriques.

La *myotonie congénitale ou maladie de Thomsen,* — ce médecin ayant eu lui-même le malheureux privilège d'être atteint de cette affection, ainsi que plusieurs membres de sa famille — est, avant tout, une maladie héréditaire et familiale. Sans doute, on rencontre parfois des cas isolés, des cas où l'hérédité directe semble faire défaut; ces cas n'en proviennent pas moins d'une constitution défectueuse, congénitale, de la fibre musculaire striée, qu'elle apparaisse dès le jeune âge ou plus ou moins tard dans la vie, entre vingt et trente ans, par exemple. Sa symptomatologie est bien connue; il en est de même de son anatomie pathologique, et toutes les biopsies, ainsi que les autopsies, qui ont été faites, démontrent à l'évidence qu'il s'agit d'une maladie du muscle strié. Or, il y a bien longtemps déjà que Mœbius avait signalé les affinités qu'elle présente avec les myopathies. C'est là un point sur lequel je reviendrai dans un instant.

Une autre affection, la *myatonie*, dont Oppenheim a publié la première observation en 1900, est l'opposé, au point de vue symptomatique, de la maladie de Thomsen, ou « myotonie congénitale », car elle est essentiellement caractérisée par une atonie musculaire, sans paralysie véritable, étendue à la plupart des muscles; elle commence par les membres inférieurs et elle respecte ordinairement la face. Mon chef de clinique Baudoin a publié, en 1907, le premier cas typique avec autopsie, et, la même année, au mois de juillet, Tobler en réunissait dix-sept cas. Il s'agit, avant tout, d'une affection congénitale, peut-être d'origine intra-utérine, car, parfois, la mère a remarqué l'absence des mouvements du fœtus. Je n'insiste pas sur la symptomatologie, aujourd'hui bien établie. Je relève seulement, dans l'autopsie de Baudoin, la légère atrophie ou arrêt de développement des cellules des cornes antérieures, ainsi que la gracilité des racines antérieures, avec retard manifeste de la myélinisation des fibres des nerfs, coïncidant avec des lésions musculaires analogues à celles des myopathies : sclérose conjonctive, fibres striées hypertrophiées, mélangées à d'autres, atrophiées ou en voie d'amaigrissement : disparition de la striation, absence de dégénérescence véritable; glande thyroïde sclérosée, absence de colloïde dans les vésicules de l'organe. Depuis, Spiller a rencontré, dans un cas qu'il a autopsié, des lésions du thymus.

J'ajoute que de semblables constatations anatomiques ont été signalées, comme complications intercurrentes, dans les myopathies pseudo-hypertrophiques, par Marie et Guinon, qui déjà, en 1885, insistaient sur la faiblesse musculaire des pseudo-hypertrophiques, en dehors même des territoires atrophiés; par Bernhart, qui, en 1895, publiait un cas de pseudo-hypertrophie des membres inférieurs chez un jeune homme de dix huit ans, avec accès

paroxystiques de paralysie des quatre membres et du cou. Il est vrai qu'il considérait son malade comme atteint de paralysie périodique, affection qui est souvent familiale : mais on peut se demander, si cette soi-disant paralysie périodique n'est pas tout simplement une forme de myasthénie passagère. A propos de ce cas, Marinesco a fait remarquer, avec raison à mon sens, que des phénomènes très intenses d'épuisement musculaire, de myasthénie, sont fréquents chez les myopathiques pseudo-hypertrophiques. Bing a même publié le cas d'un petit malade myatonique, qui offrait, aux membres supérieurs, une fatigabilité spéciale, qu'il comparait à la myasthénie.

Il existe donc des relations évidentes, des rapports certains que nous ne faisons qu'entrevoir, entre la myopathie, la myasthénie et la myotonie, comme il s'en trouve entre ces affections et la myatonie congénitale; d'ailleurs, l'anatomie pathologique montre que dans tous ces syndromes morbides, les lésions musculaires sont voisines les unes des autres, si ce n'est tout à fait semblables. J'ai présenté dernièrement, aux élèves de la Clinique, un jeune enfant de huit ans qui superposait à l'élément myopathique un élément particulier résultant de la faiblesse et de l'atonie musculaire. J'ai rapproché son cas des états myatoniques encore mal connus, et des états myasthéniques signalés dans les myopathies par divers auteurs, entre autres par Klippel et Villaret. L'origine des analogies que je viens de signaler doit certainement être cherchée dans un *trouble du développement originel du neurone spino-musculaire*, trouble entretenu et peut-être exagéré par un vice de nutrition, engendré lui-même par le trouble fonctionnel de quelques autres organes, de l'ordre des glandes à sécrétion interne, comme les cas de Baudoin et de Spiller le laissent à supposer. Pour dire à cet égard toute ma pensée, que j'ai souvent exprimée, j'ajouterai qu'il y a dans la détermination du rôle des glandes à sécrétion interne par rapport à la nutrition générale, à celle du système neuro-musculaire, en particulier, tout un chapitre à créer, qui nous donnera peut-être un jour des renseignements précieux sur la nature intime de la dégénérescence, partant, sur la genèse des affections dystrophiques. A la Salpêtrière, des travaux sont poursuivis, dans cette voie, par M. H. Claude et mes divers collaborateurs : j'ai vu que des savants, comme Herman Lundborg, s'y engageaient également ; je pense que cette voie sera très fructueuse.

Les considérations que je viens de développer conduisent à cette remarque que toutes les « atrophies musculaires progressives » et les affections connexes ont pour siège principal, pour substratum anatomique, une altération, vraisemblablement dégénérative, de tout ou d'une partie du neurone spino-musculaire. Schématiquement, dans toutes les myélopathies, seules sont lésées les grandes cellules des cornes antérieures, ainsi que les cellules cordonales retentissant, à leur tour, sur les fibres du cordon antéro-latéral. Dans les

myopathies et affections connexes, myotonies, myasthénies, les muscles striés sont seuls atteints. Mais en réalité, des cas aberrants, des types de transition, viennent comme nous l'avons vu, corriger cette formule trop simpliste. Les recherches de Laignel-Lavastine montrent l'existence, dans les vieilles myopathies, et quelle que soit l'interprétation qu'on en donne, d'altérations des nerfs, des racines antérieures, et des cellules des cornes antérieures de la moelle. M. Baudoin, dans un cas de myatonie signalé plus haut, a constaté des lésions étendues à tout le neurone spino-musculaire. Enfin l'atrophie musculaire du type Werdnig-Hoffmann établit la transition d'une façon typique, entre les atrophies progressives myopathiques et myélopathiques.

Dans les précédents chapitres, nous avons essayé de montrer comment certains caractères cliniques et anatomiques communs, et plus encore les types de transition, établissaient entre les « scléroses combinées primitives » du névraxe, héréditaires et familiales, des rapports assez étroits pour qu'il soit permis de réunir, en un même groupe nosologique, les types primitifs et fondamentaux de Friedreich, de P. Marie et de Strümpell. Ces considérations générales sur les atrophies musculaires progressives ont un but analogue : celui de faire la synthèse des différents types d'atrophie musculaire d'abord rassemblés dans l'œuvre remarquable de Duchenne, mais d'observation encore sommaire, séparés ensuite par l'analyse plus précise de leurs caractères différentiels, et enfin réunis à nouveau, par l'apport constant de faits de transition, en un groupement nosologique défini et classifié : la dystrophie dégénérative du neurone spino-musculaire, d'origine constitutionnelle et héréditaire.

Il reste, enfin, une dernière question à envisager : celle des relations qu'affecte cette dystrophie du neurone spino-musculaire, avec les diverses scléroses combinées qui représentent la dégénérescence, également constitutionnelle et héréditaire, des différents systèmes médullaires. Un exemple des relations étroites qui unissent les maladies dégénératives du neurone spino-musculaire à celles des voies centro-médullaires, nous est fourni par les rapports existants entre *l'atrophie myélopathique du type Aran-Duchenne* et la *sclérose latérale amyotrophique*. Je ne m'étendrai pas sur ce sujet traité dans mes précédents ouvrages ; qu'il suffise de rappeler que l'anatomie pathologique de la maladie de Charcot ne diffère de celle des atrophies musculaires progressives myélopathiques que par la lésion surajoutée des cordons antéro-latéraux. S'il ne s'agit point ici, à proprement parler, de maladies familiales, du moins ces affections dégénératives ont avec les affections hérédo-familiales des points de contact évidents ; et d'ailleurs, dans les divers types d'atrophies musculaires réellement familiales, nous retrouvons des relations analogues entre la dégénération spino-musculaire et les dégénérations centro-médullaires.

Certaines autopsies du *type Charcot-Marie* (Sainton-Simmerling) ont montré

l'association, aux altérations classiques, de lésions dégénératives des faisceaux pyramidaux. J'en ai moi-même, tout dernièrement, observé un très bel exemple, que j'ai présenté aux élèves de la Clinique. D'autre part, Boveri[1], a récemment constaté, à l'autopsie d'un des malades appartenant à une famille atteinte d'une forme particulière de *névrite hypertrophique*, décrite par P. Marie, une certaine dégénérescence des cordons antéro-latéraux.

Mais c'est surtout avec les dégénérations familiales des systèmes sensitifs cérébro ou cérébello médullaires que les dystrophies héréditaires du système spino-musculaire affectent des relations étroites. Au point de vue clinique, *le type Charcot-Marie*, par ses troubles subjectifs de la sensibilité et ses manifestations vaso-motrices et trophiques, et plus encore la *névrite interstitielle hypertrophique*, par ses troubles objectifs et subjectifs de la sensibilité, son ataxie, sa cypho-scoliose, ses phénomènes oculaires, se rapprochent singulièrement de la maladie de Friedreich. Et la forme de névrite hypertrophique familiale de P. Marie, avec son atrophie musculaire plus limitée, sa cypho-scoliose très prononcée, son tremblement intentionnel et sa parole saccadée, constitue un type hybride complexe, relié à la fois aux atrophies musculaires progressives, au syndrome de Friedreich, et à la pseudo-sclérose en plaques familiale. Anatomiquement, ces mêmes affections représentent de la même façon une échelle de transition entre la dystrophie spino-musculaire et la dystrophie des voies médullaires sensitives. Dans le type Charcot-Marie, c'est l'adjonction, aux lésions du neurone spino-musculaire, d'altérations considérables des voies sensitives : ganglions, racines postérieures, cordons postérieurs. Dans la névrite hypertrophique de Dejerine-Sottas, les lésions du système moteur(muscles et cellules des cornes antérieures) sont encore moins considérables; et par contre les altérations des voies sensitives sont plus nettes et plus étendues, et atteignent la colonne de Clarke et la zone de Lissauer. Dans le type de névrite familiale de P. Marie, l'hypertrophie des nerfs et des ganglions est beaucoup plus limitée que dans les autopsies Gombault-Mallet et Dejerine-Sottas; et la dégénération médullaire s'étend au faisceau pyramidal direct. Nous nous rapprochons ainsi singulièrement de l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich; insensiblement s'établit la transition entre les atrophies musculaires progressives et les scléroses combinées familiales.

La conclusion générale de ces faits est que, pour comprendre les manifestations cliniques et anatomiques des nombreuses affections familiales du système nerveux, il est de toute nécessité de les réunir dans une étude synthétique; c'est ainsi seulement que l'on peut rapprocher les différents types morbides, discuter leur valeur et leur entité nosographiques, et mettre à leur place respective les formes nouvelles, qui ne manqueront pas d'apparaître.

1. Boveri. De la névrite hypertrophique familiale (type Marie). (*Sem. méd.*, 30 mars 1910.)

CHAPITRE VI

L'ATROPHIE HÉRÉDITAIRE DE LA PAPILLE

SOMMAIRE

Historique. — « L'atrophie héréditaire de la papille », encore appelée « névrite optique héréditaire », est une affection encore peu connue. Le premier travail d'ensemble est dû à Leber (1875). — Thèse de Prouff (1873). Travaux de Kersmacker (1883); Despagnet (1881), Somya (1892); John Taylor (1892), Gould (1894).

Symptomatologie générale et diagnostic. — Début vers vingt ans, plus ou moins subit, avec ou sans céphalées. Scotome central, vision périphérique conservée. Dyschromatopsie. Examen ophtalmoscopique : phase d'hyperémie papillaire, phase d'ischémie, phase ultime avec reflet nacré et excavation. — Contraste entre le peu d'importance des lésions au début et les troubles subits de la vision. Nyctalopie. La maladie augmente pendant quelques mois; puis devient stationnaire, avec des périodes de rémission; elle subit souvent ensuite une certaine amélioration.

Diagnostic différentiel avec l'atrophie tabétique, la névrite rétro-bulbaire, l'amblyopie toxique, l'excavation glaucomateuse.

Pathogénie. Etiologie. — L'influence du traumatisme. Hypothèse de Daussat d'une « périostite du foramen opticum ». En réalité, l'affection est le résultat d'une tare constitutionnelle, héréditaire et familiale, frappant le nerf, soit d'une façon primitive, soit d'une manière secondaire, à la suite d'un défaut de conformation squelettique. (Kœnig et Ricklin.)

La question médico-légale des accidents du travail. — L'influence du traumatisme, des intoxications, refroidissements, etc., a plusieurs fois été rendue responsable, à tort évidemment, de l'apparition de l'atrophie héréditaire de la papille. — Observation de Hanke.

Observations cliniques. — *Observation* I. Conq..., début subit, à dix-neuf ans, avec céphalées. Antécédents familiaux analogues. Scotome central absolu, peu étendu. Atrophie blanche.

Observation II. — Rew..., début subit, à dix-huit ans. Antécédents familiaux analogues. Scotome central relatif, plus étendu à droite.

Famille Rav... et famille Lain... : chez tous les membres atteints, perte subite de la vision entre dix-huit et vingt-cinq ans; état stationnaire après un an ou deux. Atrophie avec excavation des papilles. Scotome central; intégrité du champ visuel périphérique. Transmission par la voie maternelle, toujours respectée, aux enfants mâles exclusivement.

Conforme aux lois de l'hérédité atavique, directe ou collatérale, homochrone, similaire, latrophie héréditaire de la papille est une maladie autonome.

Considérations générales sur les maladies familiales de l'appareil oculaire, sensoriel et moteur, et sur les manifestations oculaires dans les maladies familiales.

Il faut séparer de l'atrophie papillaire familiale *l'atrophie familiale du nerf optique,* qui a les mêmes caractères héréditaires, mais qui intéresse le nerf optique dans sa totalité, et s'accompagne de malformations craniennes. Ces deux affections ont des relations avec la *rétinite pigmentaire congénitale* et le *daltonisme.*

Affections familiales de la vision et troubles de la vision dans les maladies familiales. — Les troubles de la vision (amaurose ou amblyopie par atrophie optique, retrécissement du champ visuel, dyschromatopsie) sont fréquents dans les affections cérébello-ataxiques. Il existe des points de contact entre ces manifestations et les précédentes affections familiales de la vision; et l'*idiotie amaurotique familiale* établit la transition entre les deux groupes de maladies.

Affections familiales de la musculature oculaire et troubles de la musculature oculaire dans des maladies familiales. — Les manifestations oculo-motrices (ptosis, ophtalmoplégies, troubles pupillaires, nystagmus, etc.) sont très fréquentes dans les affections cérébello-ataxiques familiales, et ne sont pas rares dans les syndromes paréto-spasmodiques.

D'autre part, *les ptosis, les ophtalmoplégies* se rencontrent à l'état isolé, sous forme de *types morbides familiaux,* soit comme *malformations congénitales,* soit comme *maladies familiales,* à rapprocher, selon les cas, des affections familiales des centres nerveux ou des atrophies musculaires myopathiques. *La paralysie bulbaire progressive infantile et familiale* de Londe établit la transition entre les affections familiales oculaires et les atrophies musculaires progressives.

Le nystagmus essentiel familial est également à rapprocher du nystagmus des syndromes cérébello-ataxiques et paréto-spasmodiques; et le *nystagmus-myoclonie* de Lenoble-Aubineau relie encore les deux ordres de faits.

Tous ces faits prouvent qu'il existe une chaîne de faits ininterrompue entre les affections familiales de l'appareil oculaire, sensoriel et moteur, et les grandes affections familiales du système nerveux.

Historique

J'ai eu l'occasion, il y a quelques années, et encore tout récemment, de voir, avec mon collaborateur le docteur Kœnig, un certain nombre de malades affectés de cette curieuse affection des yeux que nous avons désignée sous le nom d'*atrophie héréditaire de la papille*. En son nom et au mien, j'ai exposé en 1909 à l'Académie de médecine, les particularités caractéristiques de la maladie. Les documents que nous avons apportés offraient un réel intérêt, tant au point de vue de la question générale de l'hérédité, qu'au point de vue plus spécial de l'ophtalmologie. En effet, d'une part, cette affection mérite de prendre place dans le cadre nosologique des maladies nerveuses héréditaires; d'autre part, son existence soulève une question médico-légale des plus intéressantes.

Bien qu'il existe, dans la littérature, un certain nombre d'observations de cet ordre, l'atrophie héréditaire de la papille est encore peu connue. Les traités classiques n'en donnent qu'une description sommaire; elle a été souvent confondue avec les atrophies congénitales du nerf optique, généralement en rapport avec des malformations craniennes ou des inflammations méningées ou autres. Or, 1° elle se présente avec le caractère nettement familial, c'est-à-dire qu'elle se retrouve chez plusieurs sujets d'une même famille appartenant, le plus souvent, à des générations successives ; 2° existant à l'exclusion de toute autre lésion du système nerveux, cette affection oculaire possède bien une réelle autonomie. En effet, il s'agit d'une cécité partielle, très rarement poussée jusqu'à l'amaurose complète, et dépendant d'une lésion du faisceau maculo-papillaire de la rétine. Nous avons adopté le nom d'« atrophie héréditaire de la papille », de préférence à celui de « névrite optique héréditaire », sous lequel elle est généralement désignée, parce que cette dénomination permet de faire ressortir les différences qui la séparent d'autres formes d'atrophie du nerf optique, notamment de l'atrophie tabétique, aussi bien dans ses caractères cliniques, que dans la marche du processus.

Des observations d'atrophie héréditaire du nerf optique ont été publiées par de Grœfe et Mooren. Mais c'est Leber [1], ophtalmologiste allemand, qui, le premier, a consacré à cette affection un travail d'ensemble ainsi intitulé : *Des affections héréditaires et congénitales du nerf optique*. Il a, d'ailleurs, relevé

1. Leber. Ueber hereditäre und congenitale Angelegte Schwerventeiden. (*Arch. für Ophtalmologie*, 1875.)

les observations antérieures, en faisant remarquer qu'on avait confondu entre elles deux catégories distinctes de faits : les *rétinites pigmentaires congénitales héréditaires*, les *atrophies héréditaires du nerf optique*. Pour cette dernière affection, il réclamait l'autonomie nosographique, et il en faisait une *névrite rétrobulbaire*. Leber attribuait une certaine influence à la consanguinité. Nous ne l'avons relevée qu'une fois dans toutes nos observations, et il ne semble pas qu'elle joue un rôle essentiel parmi les facteurs étiologiques de la maladie.

Les travaux qui ont été publiés dans la suite n'ont rien ajouté de bien nouveau à la description clinique que Leber a donnée. En France, Prouff[1], qui a consacré sa thèse, en 1873, à l'étude de cette forme d'atrophie de la papille, faisait remarquer que la perte de la vision des couleurs peut s'étendre au delà du scotome central. Il faisait aussi cette constatation que la décoloration de la papille continue, tandis que l'acuité visuelle augmente, et que la vision périphérique peut être intéressée à la fin de la maladie.

Alexander a publié les observations de trois frères, chez lesquels on notait l'absence de scotome central, et, chez l'un deux, la moitié interne de la papille était d'une coloration rougeâtre, contrastant avec l'autre moitié devenue blanche. Nous rappellerons, à ce propos, que chez l'un de nos anciens malades, une hyperémie intense avait précédé la période de décoloration.

Sont venues ensuite les publications de Puphal, de Fuchs, Galezowski, Heggens, de Kersmaker, en 1883. Ce dernier auteur, après avoir énuméré les symptômes connus, ajoute que l'absence d'excavation est un des caractères de cette atrophie axiale du nerf optique. Cette affirmation nous paraît erronée ; nous attribuons, au contraire, une grande importance à ce caractère, qui existe de la façon la plus nette chez la plupart de nos malades.

Sym fournit la preuve de la transmissibilité par *voie d'hérédité directe*. Trois frères atteints d'atrophie de la papille descendaient d'une mère atteinte de la même maladie.

Vers la même époque, en 1891, Despagnet communiquait à la Société d'ophtalmologie l'histoire d'une famille dont quatre membres étaient atteints d'une atrophie héréditaire. Dans cette famille, il y avait un nouvel exemple de transmissibilité de la mère au fils.

En 1892, Somya[2] raconte l'histoire d'un malade aveugle, dont la mère, deux oncles maternels, deux cousins du même côté, étaient devenus aveugles ou très amblyopes de vingt à quarante ans. Dans un cas, la moitié temporale de la papille était seule atrophiée. Ces faits de transmissibilité directe sont rares : le plus souvent, les femmes et surtout les mères des malades atteints de cette

1. Prouff. *Thèse de Paris*, 1873.
2. Somya. *Klinisch Monatsblätter für Augenheilkunde*, juillet 1892.

forme de cécité sont indemnes. C'est ce que nous avons constamment observé dans tous les cas que nous avons étudiés.

Cette même année 1892, John Taylor[1] publie quatre observations relatives à l'atrophie optique dans la même famille. La grand'mère maternelle devint aveugle à quarante-quatre ans. Sur onze petits enfants, le premier, le deuxième, le cinquième et le huitième commencèrent à devenir amblyopes aux âges respectifs de vingt-sept, vingt et un, dix-huit et six ans. Dans tous ces cas, il y avait scotome central, dyschromatopsie et rétrécissement du champ visuel.

En 1894, Gould[2] fait paraître un mémoire intitulé : *Atrophie héréditaire du nerf optique, homochronique, observée à travers six générations.* Par le mot « homochronique », l'auteur veut dire que l'affection s'est montrée chez quatorze sujets différents au même âge de la vie : à quarante ans, pour les quatre premières générations, et à vingt-trois et vingt-quatre ans, pour les deux dernières. Après la deuxième génération, aucun homme ne transmit l'affection; elle fut au contraire transmise par les femmes, qui cependant restèrent indemnes.

Les seize observations publiées par Snell sont moins probantes. Au milieu de cas qui se rapportent bien à l'atrophie optique héréditaire, il en est d'autres qui se rattachent à des affections congénitales diverses, et à certaines atrophies du nerf optique similaires.

Enfin, d'autres exemples d'atrophie optique héréditaire furent mentionnés par Westhoffen, Stregeminski, Velhagen, qui aboutissent aux mêmes conclusions que les précédents auteurs.

Symptomatologie et diagnostic

L'*atrophie héréditaire de la papille* se montre, en général, après l'époque de la puberté, le plus souvent entre dix-huit et vingt-cinq ans; quelquefois, elle débute vers trente ans, très rarement à quarante.

Le début de l'affaiblissement de la vue est subit, précédé ou suivi parfois d'accès de céphalée plus ou moins intenses. Le malade arrive presque aussitôt à ne plus pouvoir distinguer les caractères d'imprimerie, les personnes ou les objets qui l'entourent. Rien d'apparent dans l'aspect extérieur des globes oculaires. Les pupilles, quelquefois un peu dilatées, conservent leur intégrité fonctionnelle.

1. John Taylor, *Société ophtl. Royaume-Uni*, 1892. Analyse *in Annales d'oculistique.*
2. Gould, *Annal. of ophtalmologie*, 1894.

L'examen ophtalmoscopique donne des résultats différents, suivant la période à laquelle la maladie est parvenue. Au début, on constate l'hyperémie papillaire; si, au contraire, l'amblyopie est déjà ancienne, on se trouve en présence d'une atrophie blanche, plus marquée au segment externe, et accompagnée d'excavation. La lésion ne dépasse pas les confins du disque optique; elle est toujours limitée à l'aire de la papille. A une époque très rapprochée du début des accidents, on note déjà une diminution considérable de l'acuité visuelle. A l'aide du périmètre, on constate que la vision périphérique est le plus souvent intacte, sauf dans de rares exceptions, tandis que dans la zone centrale, la perte de l'impression rétinienne se manifeste sous la forme d'un scotome central, absolu ou relatif, plus ou moins étendu. Quant à la vision des couleurs, elle est également perdue au niveau du scotome; mais dans la zone restée saine du champ visuel, il y a souvent de la dyschromatopsie pour le vert.

L'examen longtemps poursuivi que nous avons pu faire d'un de nos malades nous permet d'établir de la manière suivante le processus de cette affection : 1° une *phase d'hyperémie*; 2° une *phase d'ischémie* où la papille se décolore d'abord dans son segment externe et ensuite dans toute son étendue; 3° une *phase ultime* dans laquelle la papille présente un reflet nacré et devient le siège d'une excavation.

Nous ne saurions trop insister sur le contraste frappant qui existe entre les altérations du fond de l'œil, qui sont peu importantes au début, et les troubles de la vision qui atteignent d'emblée leur maximum d'intensité. Il se produit des périodes de rémission; certains malades, après avoir eu une quasi-cécité, arrivent de nouveau à pouvoir se conduire seuls et à faire certains travaux; chose curieuse, c'est au moment où cette amélioration de la vue se produit que les lésions du nerf optique sont le plus caractérisées.

De plus, un autre signe habituel est la *nyctalopie*, c'est-à-dire que les malades voient mieux à un faible éclairage ou à la tombée du jour, comme dans la rétinite pigmentaire et certaine formes d'amblyopie toxique.

Tels sont, d'une manière générale, les signes et les contrastes qui permettront à un observateur attentif de diriger ses investigations vers la maladie familiale. Le jeune âge du sujet, la soudaineté des accidents visuels constituent, à notre avis, les éléments primordiaux du diagnostic.

Diagnostic différentiel. — Le diagnostic doit être fait avec diverses affections; tout d'abord avec l'*atrophie tabétique*.

Dans cette maladie, les vaisseaux amincis paraissent comme plaqués sur la papille, dont la couleur varie du blanc nacré au blanc grisâtre; pour peu qu'il y ait une excavation physiologique, la confusion est possible au point de vue ophtalmoscopique, et il faut s'aider des autres symptômes présentés par

le malade. Le début de l'amblyopie dans le tabes est lent, insidieux, et elle se développe proportionnellement aux modifications ophtalmoscopiques. En outre, les recherches périoptométriques donnent lieu à des résultats qui contrastent singulièrement avec ceux de l'atrophie héréditaire. Dans le tabes, on note un rétrécissement périphérique irrégulier du champ visuel ; la vision centrale n'est affectée qu'en dernier lieu et tardivement. Dans l'atrophie héréditaire, la vision centrale est frappée d'emblée et le processus atrophique va du centre à la périphérie. Enfin le signe d'Argyll-Robertson prime encore tous les autres éléments de diagnostic différentiel.

Quelques auteurs ne voient, dans l'atrophie familiale, qu'une *névrite rétro-bulbaire*. Or, il y a là, à notre avis, une erreur de dénomination. Ce terme de névrite rétro-bulbaire a été appliqué à différentes affections où les lésions existent en arrière du globe oculaire. Nous pensons qu'il faut le réserver à la forme classique aiguë, qui est souvent unilatérale, dans laquelle on constate de la douleur à la pression du globe et de la gêne dans les mouvements.

Dans l'*amblyopie toxique* d'origine alcoolique, deux signes presque permanents — la nyctalopie et le scotome central — peuvent égarer le diagnostic, mais ils ne se développent que graduellement ; en même temps, il y a absence, au moins pendant longtemps, de toute altération du fond de l'œil. De plus, le scotome central de l'amblyopie toxique porte surtout sur les couleurs : le rouge et le vert. Enfin, elle est curable. Si l'on considère que l'on rencontre parfois, associée avec celle-ci, le signe de Westphall et les douleurs fulgurantes, on comprend qu'il est plus facile de confondre l'amblyopie toxique avec l'amblyopie tabétique qu'avec l'atrophie héréditaire.

Nous devons signaler également l'*excavation glaucomateuse*, avec laquelle l'excavation de l'atrophie héréditaire a quelques points de ressemblance. A ne considérer que l'image ophtalmoscopique, l'idée d'un glaucome peut venir à l'esprit d'un observateur non averti. Dans les deux affections, les vaisseaux s'incurvent en atteignant les bords du disque optique. En regardant de plus près, on peut cependant constater que, dans le glaucome chronique simple, l'excavation a un aspect cupuliforme, tandis qu'elle est plus profonde au centre, et affecte plutôt la forme en entonnoir, dans l'atrophie familiale. De plus, les photopsies, le rétrécissement nasal du champ visuel et d'autres signes du glaucome permettront d'éviter toute erreur.

***

Pathogénie. Étiologie

Les hypothèses les plus diverses ont été émises pour expliquer le processus de l'atrophie héréditaire de la papille, mais on peut bien dire que, jusqu'à présent, aucune d'elles n'a été confirmée d'une manière certaine.

Le traumatisme a été invoqué. Si réellement il existe des cas où l'atrophie papillaire s'est développée à la suite d'un choc violent sur le crâne, cela n'a pu se produire que sur un terrain particulièrement préparé par l'hérédité. Ce facteur étiologique — le traumatisme — n'est pourtant pas négligeable: il peut, du moins, soulever des controverses, au point de vue médico-légal et des accidents du travail.

M. Daussat, dans sa thèse en 1893, inspirée par le professeur Pierret (de Lyon), émet l'hypothèse d'une périostite, localisée au niveau des deux *foramen opticum*, qui, en comprimant la circulation centrale du nerf, provoquerait des troubles de nutrition des fibres centrales; mais une périostite qui se développerait précisément des deux côtés à la fois est difficile à concevoir, et l'intervention des agents infectieux et de l'arthritisme ne résiste pas à la critique. Cet auteur résume ainsi sa notion pathogénique : « Prédisposition par le fait de l'hérédité à une pachyméningite, sous l'influence de troubles circulatoires; retentissement marqué de cette pachyméningite sur les fibres centrales déjà frappées de sénilité précoce. » Or, cette théorie expliquerait mal une perte subite de la vue qui s'établit avec une si remarquable régularité, à une même période de l'existence, reste stationnaire après une courte évolution, sans provoquer d'autres accidents ultérieurs, malgré l'existence, à l'origine, d'une pachyméningite.

Un auteur allemand, Kersmaker, admet que les personnes atteintes d'amblyopie centrale par intoxication, engendrent des individus chez qui le faisceau maculaire serait frappé d'une tare originelle : débilité innée, sénilité précoce. C'est l'opinion que j'ai moi-même soutenue depuis bien des années pour les maladies familiales en général, que je considère comme le fait d'une *sénescence physiologique prématurée*, et sans qu'il soit d'ailleurs besoin de faire intervenir nécessairement l'intoxication des ascendants. On sait, d'après Westphal, que le nerf optique est, de tous les nerfs de l'organisme, le dernier à achever sa myélinisation; or, la tare héréditaire restée latente jusqu'à l'âge de la puberté frappe, d'une façon exclusive, une partie du nerf qui atteint tardivement son parfait développement : le faisceau maculo-papillaire

Mais nous devons encore envisager une autre hypothèse, que MM. Kœnig et Ricklin ont soutenue. Ils admettent que les anomalies de croissance du sphénoïde retentissent sur le développement du canal optique et peuvent produire un étranglement de ce nerf. De plus, le développement du sinus sphénoïdal est tardif; d'après Tillaux, il n'atteint son terme qu'entre vingt et trente ans. Une malformation qui sera l'expression d'une tare héréditaire, peut se produire dans la conformation optique et aboutir à une constriction de ce nerf. Celle-ci s'exercera de préférence sur le faisceau maculaire, puisque, pendant son parcours intra-orbitaire, ce faisceau se dirige de plus en plus sur la partie externe (temporale) et occupe dans la papille le cône externe, dont le sommet est formé par le point de pénétration des vaisseaux centraux, et la base par la limite externe de la papille.

L'atrophie héréditaire de la papille au point de vue médico-légal et des accidents du travail. — Le traumatisme a été invoqué comme pouvant être le point de départ des accidents visuels, mais il est bien évident que ce ne peut être qu'en agissant sur un terrain préparé par l'hérédité. C'est à l'occasion d'un traumatisme léger — projection d'un éclat de feu sur la cornée — que notre second malade, Rew..., s'est aperçu, pour la première fois, que son œil gauche voyait mal. Un peu plus tard, quand il eut constaté que la vue de l'œil droit s'abaissait à son tour, il n'a pas songé à rapporter à cet accident sans importance l'amblyopie dont il souffrait. Mais, dans d'autres circonstances où le traumatisme sera plus important, on comprend que ces individus, qui seront atteints de cette affection, soient naturellement portés à attribuer à l'accident la perte de leur vue. Ce côté de la question nous amène à envisager l'atrophie héréditaire de la papille dans ses rapports avec les accidents du travail, et à étudier ces rapports au point de vue médico-légal.

Il n'y a pas, d'ailleurs, que le traumatisme qui puisse être mis en jeu. Toutes les professions exposant les ouvriers à des intoxications ou à des troubles divers de l'organisme, atteignant plus ou moins gravement l'aptitude visuelle, sont susceptibles de placer les intéressés sous le bénéfice de la loi sur les accidents du travail. Le médecin légiste doit donc être averti. Nous n'en voulons pour preuve qu'un exemple fort intéressant cité dernièrement par un ophtalmologiste allemand, Hanke [1], et analysé par M. Morax, dans les *Annales d'oculistique*.

Un ouvrier de vingt et un ans, dont l'occupation consistait à nettoyer des chaudières à vapeur dans une fabrique de cartouches, et qui, de ce fait, se trouvait exposé à travailler dans une atmosphère de 30°, puis à passer

1. Hanke. *Klinisch monatsblätter für Augenheilkunde*, vol. XLIII, mai 1905. Analyse *in Annales d'oculistique*, par Morax.

brusquement à une température plus froide, est pris de troubles visuels qui vont rapidement en augmentant, au point de réduire la vision à la numération des doigts à 1 mètre. L'affection a les caractères d'une névrite rétro-bulbaire, que le médecin et l'oculiste mettent sur le compte du refroidissement auquel était exposé le malade, d'autant qu'il n'existait aucune autre cause capable d'expliquer ces troubles (pas d'alcoolisme, pas de syphilis). Dans ces conditions, le malade réclamait le payement du dommage causé, et le patron fut condamné à payer une rente de 60 p. 100, correspondant à la perte totale de l'aptitude professionnelle. Peu de temps après, un frère de ce malade, âgé de vingt-trois ans, fut atteint de symptômes identiques, et présenta rapidement tous les signes d'une névrite optique rétro-bulbaire, avec décoloration de la papille : scotome central et affaiblissement considérable de la vision. Le développement de ces accidents visuels chez le frère fit, naturellement, juger de tout autre façon, le cas du premier malade. Il s'agissait, évidemment, de la névrite optique héréditaire du type de Grœfe et Leber.

Hanke, en commentant ces faits, reconnaît que, dans le jugement, il y a eu erreur ; mais il déclare que si un cas semblable se représentait, il agirait de même, car ni lui, ni le juge, ni le patient, dit-il, ne peuvent attendre qu'un autre membre de la famille soit affecté de la même manière. Cette opinion n'est pas exempte d'objections, car les symptômes de la névrite rétro-bulbaire aiguë s'éloignent, nous l'avons déjà dit, de ceux qui caractérisent l'atrophie héréditaire ; et c'est à tort que l'on range sous cette dénomination un certain nombre d'amblyopies, qui n'ont que des rapports éventuels avec la névrite rétro-bulbaire vraie. L'âge du sujet doit particulièrement attirer l'attention. L'un de nos malades nous a raconté que son oncle, qui avait été atteint de cécité héréditaire, en avait ressenti les premiers symptômes pendant son service militaire, et qu'après une enquête, dont nous ignorons les détails, il avait obtenu une pension militaire qu'il continue encore à toucher. Il importe donc, en présence d'un cas de ce genre, de toujours faire des réserves en portant le diagnostic, afin d'écarter toutes les responsabilités.

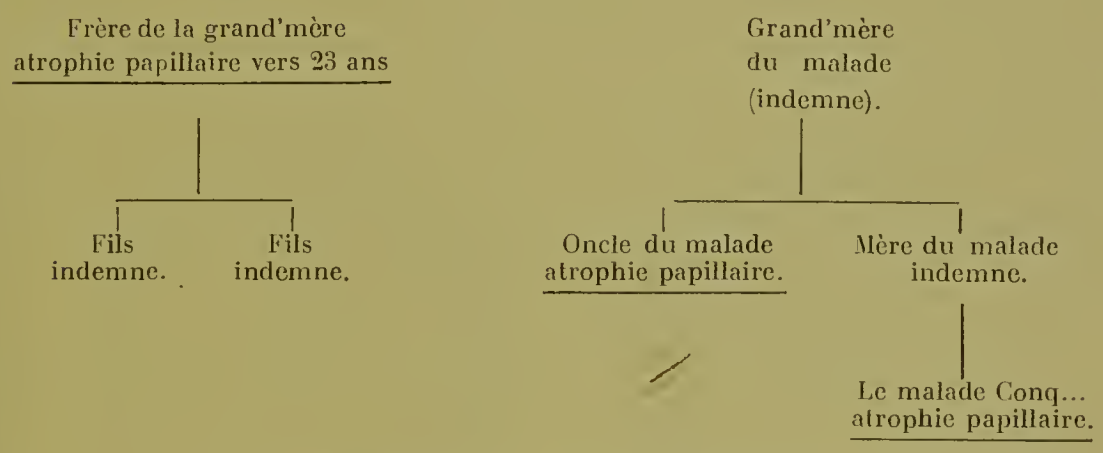
∴

Observations cliniques

Il nous reste à exposer brièvement l'histoire de deux jeunes malades qui se sont présentés, au mois de décembre dernier, à la consultation de M. Kœnig, à l'Association Valentin Haüy, et que j'ai montrés aux élèves de la Clinique, ils appartiennent à deux groupes familiaux différents.

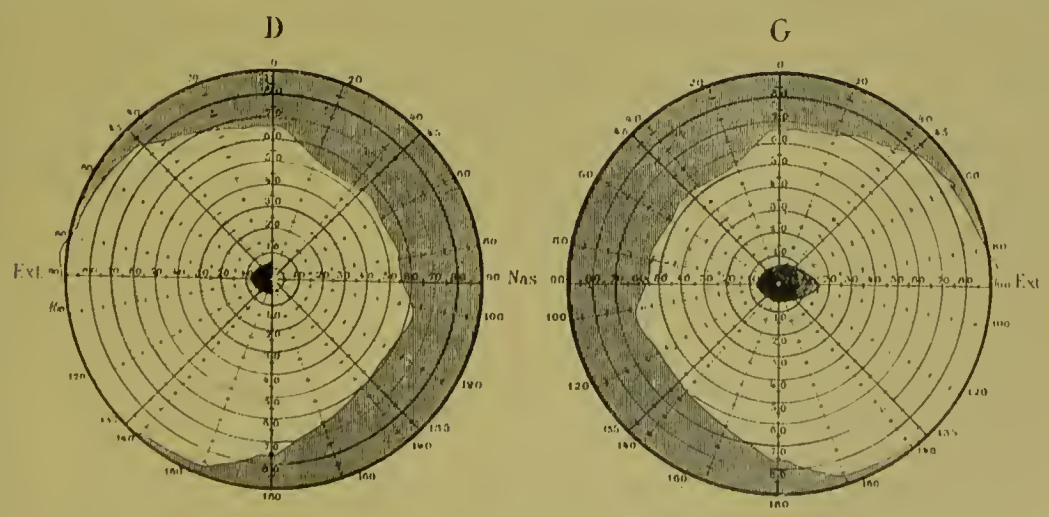
Observation I. — Le premier groupe est représenté par un jeune malade nommé Conq... âgé de dix-neuf ans. Étant ouvrier serrurier, il s'est aperçu subitement qu'il ne distinguait plus les vis qu'il devait fixer sur une plaque de fer. Le soir même, il a souffert de maux de tête localisés à la tempe gauche et à la région occipitale.

La réduction de la vision centrale, principalement intéressée, a été en augmentant pendant quelques mois et elle est ensuite restée dans le *statu quo*. Le malade avait fait la remarque qu'il distinguait les objets beaucoup mieux au crépuscule qu'en plein jour.



Arbre généalogique I. — Famille du malade Conq...

Voici maintenant les renseignements recueillis sur ses antécédents familiaux. (Voir arbre généalogique I.) Rien d'anormal chez ses grands-parents ; mais un frère de la grand'mère de C... a eu une diminution rapidement progressive de la vue, pendant



Scotome central et absolu. (Conq...)

qu'il faisait son service militaire, et a obtenu une pension, détail qui prouve que la véritable nature de son affection n'a pas été reconnue. Cet homme peut encore, aujour-

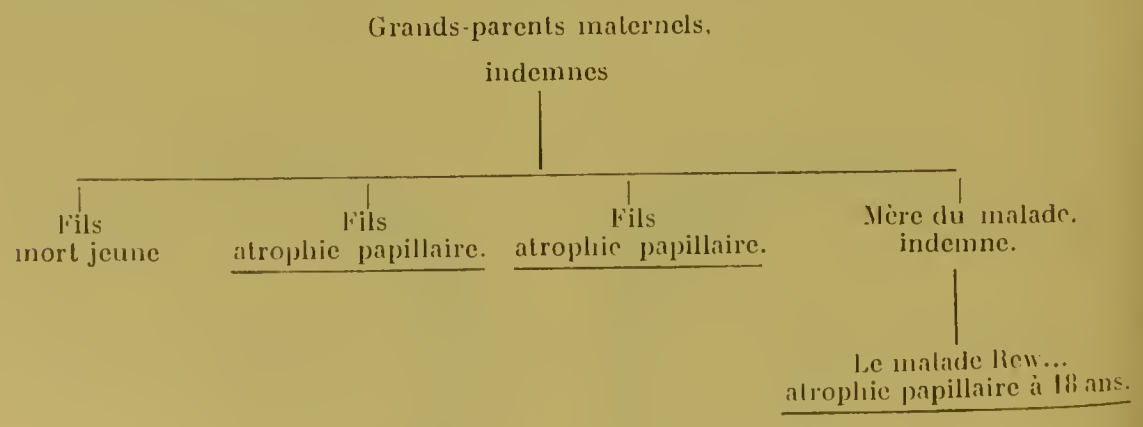
d'lui, se conduire et s'occuper du commerce de bétail. Il a deux fils bien portants. Le père de notre malade est mort d'un accident de chemin de fer ; sa vue était normale. Sa mère est bien portante. Son oncle, le frère de sa mère, est mort à trente-quatre ans, des suites d'un accident causé par une amblyopie de même nature. Il n'y a pas de consanguinité entre les divers membres de cette famille.

Voici, résumé, le résultat de l'examen des signes subjectifs et objectifs, qui a été fait par M. Kœnig :

Excavation très prononcée et atrophie blanche des papilles. Rétrécissement des artères rétiniennes. Les vaisseaux forment un coude très accentué en abordant les contours du disque, disposition analogue à celle qu'on trouve dans l'excavation glaucomateuse. Scotome central absolu peu étendu, augmenté, du côté gauche, d'un scotome relatif à pointe dirigée du côté temporal. Dyschromatopsie partielle pour le jaune; ne reconnaît pas du tout le vert. Réduction considérable de l'acuité visuelle centrale ; ne compte les doigts qu'à 50 centimètres, en utilisant la vision excentrique. Dilatation moyenne des pupilles ; intégrité absolue de leur réaction à la lumière et à la convergence. Intégrité du champ visuel périphérique. Attitude du regard vague.

Observation II. — Le second malade se nomme Rew...., est âgé de vingt ans. Il s'est aperçu que sa vue s'était complètement obscurcie, au moment précis où il rivait des pointes sur une plaque de cuivre, et il a été obligé d'abandonner son travail.

L'abaissement graduel de la vision s'est produit jusqu'au mois de janvier 1908, et depuis lors, celle-ci est restée stationnaire. Son regard est plus fixe, plus assuré que chez l'autre malade. Il peut se conduire facilement, mais, à partir d'une distance de 3 mètres, il ne distingue plus les personnes ni les objets.



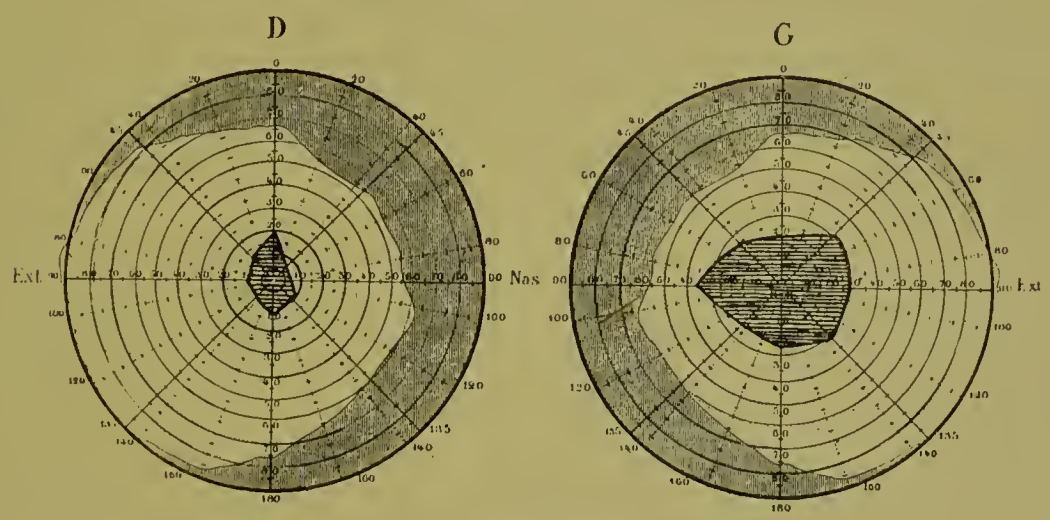
Arbre généalogique II. — Famille du malade Rew...

L'enquête familiale a fourni les données suivantes. (Voir arbre généalogique II.) Son grand-père maternel est mort à soixante-seize ans, d'une congestion cérébrale ; sa grand'mère est morte de la variole. Une sœur de celle-ci est, en ce moment, soignée à l'hôpital Saint-Louis pour des varices. Cette dernière a trois enfants bien portants, deux garçons et une fille; celle-ci a un fils atteint de myopie seulement. Deux oncles, frères de sa mère, ont été atteints d'atrophie de la papille; mais chez les deux, le pro-

cessus s'est arrêté dans son évolution. L'un d'eux, âgé de quarante-huit ans, est encore employé comme homme de peine. L'autre oncle a été atteint, en revenant d'accomplir son service militaire, à vingt-cinq ans. Employé dans une usine de chocolat, son occupation consistait à vider des sacs de sucre dans une broyeuse. Il est mort, il y a un an, de tuberculose pulmonaire. La mère de notre malade est également atteinte de tuberculose pulmonaire assez avancée.

L'examen complet de l'appareil visuel a donné les résultats suivants, que nous résumons :

Excavation peu accentuée des papilles. Atrophie blanche plus marquée dans le



Scotome central relatif. (Rew...)

segment externe. Les vaisseaux rétiniens ont conservé leur calibre normal et s'incurvent en franchissant les bords du disque optique. Diminution de la vision centrale. Scotome central plus étendu à gauche qu'à droite. Champ visuel périphérique normal. Dyschromatopsie pour le vert. Intégrité fonctionnelle des pupilles.

L'examen des fosses nasales et des sinus annexes, fait chez les deux malades par le docteur Georges Gellé, a été négatif. La translumination des sinus de la face est normale, la radiographie n'a donné, non plus, aucun résultat.

Il n'est pas sans intérêt de mettre en parallèle avec les cas que nous venons de citer, d'autres exemples cliniques qui m'avaient été communiqués, il y a quelques années déjà, par mes collaborateurs, MM. Kœnig et Ricklin, et que j'ai longuement exposés dans deux de mes leçons didactiques consacrées à l'étude de cette atrophie héréditaire de la papille [1].

1. F. Raymond. *Clinique des maladies du système nerveux*, années 1896-1897, 3e série, p. 400 et suivantes. O. Doin, éditeur.

Il s'agissait de cinq malades, dont les trois premiers appartenaient à une famille du nom de Rav... et les deux autres à une famille dont le nom est Lain.... En consultant les arbres généalogiques de ces deux familles (arbres généalogiques III et IV), que nous avons jugé utile de joindre à ce travail, il est aisé de se rendre compte du nombre de sujets — tous du sexe masculin — qui ont été atteints d'atrophie héréditaire de la papille : quatre dans le premier groupe familial, cinq dans le second. Chez tous, la cécité partielle a été, pour ainsi dire, subite, et s'est produite à la même période de l'existence. Les scotomes centraux affectaient des formes différentes, tandis que le champ visuel périphérique était intact. Chez tous ces malades, il y avait une atrophie blanche des papilles avec excavation plus ou moins prononcée, sauf dans un cas, où l'aspect ophtalmoscopique était absolument différent, par ce qu'on assistait au début de la maladie, chose d'ailleurs assez rare pour mériter de fixer l'attention.

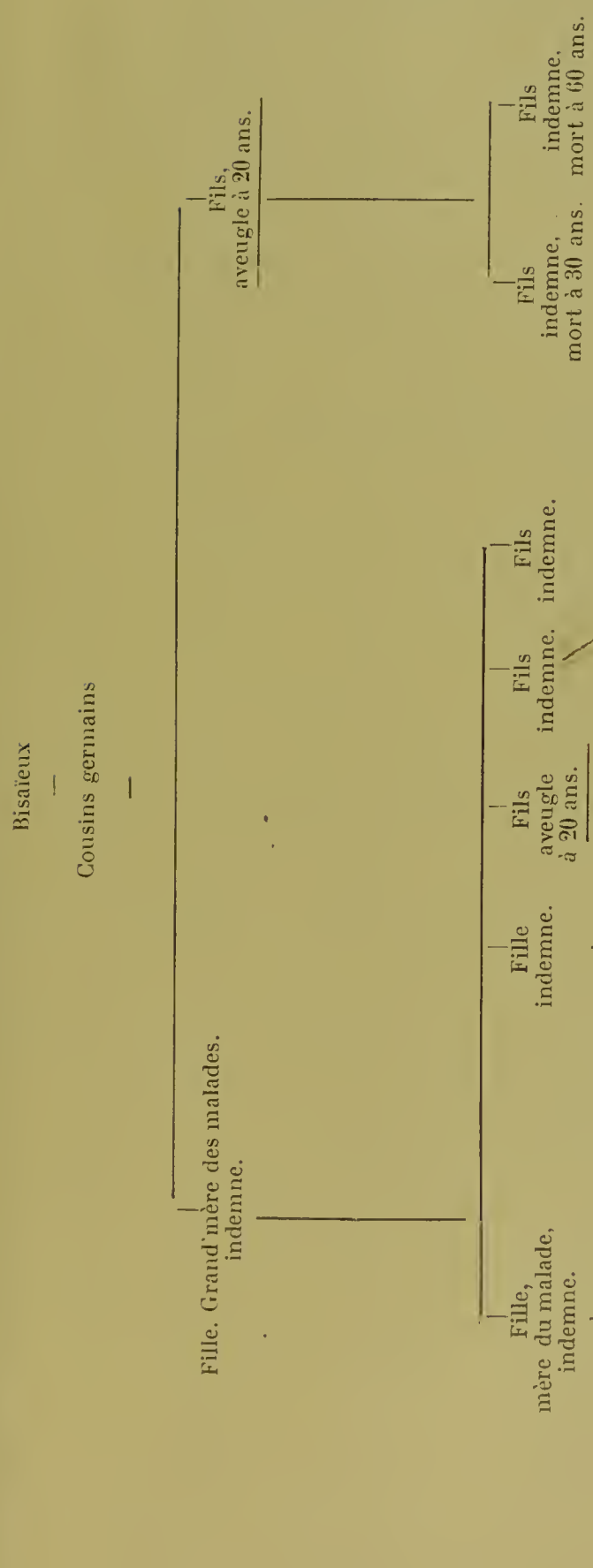
Chez le premier représentant de la famille Rav..., nous avions observé un épaississement de la paroi cranienne au niveau de la région frontale, où de fortes douleurs avaient été ressenties. Cette tuméfaction osseuse s'était, dans la suite, peu à peu dissipée.

Chez un autre sujet de la famille Lain..., l'examen ophtalmoscopique avait révélé des particularités intéressantes. Au lieu d'être d'un blanc nacré, les papilles étaient très hyperémiées et se présentaient sous l'aspect de disques rouges. Les artères et les veines, volumineuses, donnaient naissance à des rameaux nombreux. Il en résultait un réseau vasculaire très fourni au niveau de la papille. Des deux côtés, existait un petit scotome central semi-circulaire. La perte des couleurs s'était traduite par un scotome plus petit que pour le blanc. C'est le contraste existant entre les altérations minimes du fond de l'œil et l'abaissement considérable de la vision centrale qui avait engagé M. Kœnig à interroger le malade sur ses antécédents familiaux. Ce malade fournissait un exemple du début de cette affection, qui se caractérise, comme nous l'avons dit, par de l'hyperémie de la papille.

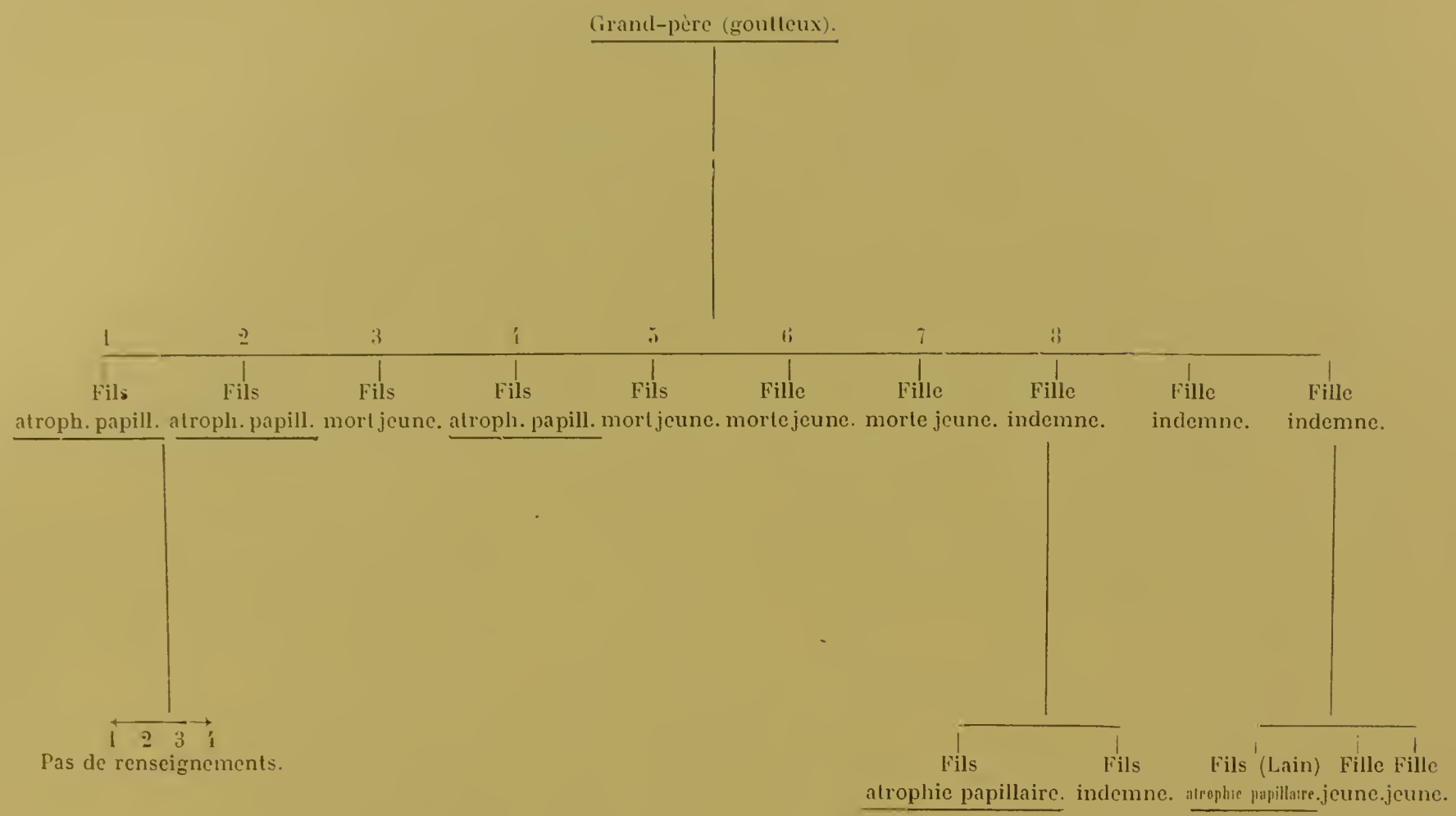
Plus de dix ans se sont écoulés depuis que ce premier examen a été fait. Récemment, mon collaborateur a eu l'occasion de revoir ce malade, qui a continué d'exercer les fonctions d'huissier au conseil municipal d'une grande ville ; et voici les constatations qui ont été faites : il s'est produit une sensible amélioration de la vue : à de rares intervalles, il est encore sujet à des obnubilations passagères.

A l'examen du fond de l'œil, on constate une atrophie blanche des deux papilles, plus prononcée du côté droit que du côté gauche. La papille droite est le siège d'une excavation occupant surtout le centre; on n'en trouve pas sur la papille gauche. Des deux côtés, pulsation veineuse centrale.

L'acuité visuelle est pour l'œil droit de $V = 1/5$, et pour l'œil gauche $V = 1/2$. On ne constate pas de scotome central.



Arbre généalogique .II. — Famille du malade Rav...



Arbre généalogique IV. — Famille du malade Lain...

En somme, on note, dans toutes nos observations, que les circonstances dans lesquelles se produisent le début et l'évolution de la maladie restent les mêmes : perte subite de la vision centrale entre dix-huit et vingt-cinq ans, état stationnaire définitif après un an, ou deux au plus. La transmission s'est faite par la voie maternelle, toujours respectée, aux enfants mâles exclusivement.

Les signes subjectifs et objectifs n'ont guère varié. Nous avons toujours noté, à des degrés divers, l'atrophie avec excavation des papilles, le scotome central, l'intégrité et le fonctionnement normal des pupilles et du champ visuel périphérique.

Pourtant, nous avons vu, en parcourant les faits rapportés dans la littérature, que quelques cas s'écartent de ces données, mais ce sont des exceptions relativement rares.

On voit, par ce qui précède, que cette affection oculaire est toujours le produit de l'*hérédité atavique, directe ou collatérale*, c'est-à-dire qu'elle se transmet des grands-parents aux petits-enfants, ou d'un oncle au neveu. En outre, elle peut être qualifiée d'*homoechrone*, puisqu'elle débute toujours à peu près à la même période de l'existence ; elle est *similaire*, en ce sens, que, dans une même famille, elle se reproduit toujours sous la même forme. La consanguinité, qui a été relevée dans quelques cas, ne joue aucun rôle prépondérant ; il faut également exclure la syphilis et les infections. Quant à la tuberculose, nous l'avons constatée chez plusieurs membres de différentes familles, avec localisations pulmonaires ou osseuses ; mais même des lésions tuberculeuses des os n'expliqueraient pas les symptômes que nous connaissons.

Le pronostic de l'atrophie héréditaire de la papille est moins défavorable que pour les autres formes d'atrophie des nerfs optiques. Elle arrive à l'état stationnaire, après une évolution de courte durée; il est rare qu'elle parvienne jusqu'à l'amaurose. Grâce à la vision excentrique que les malades gardent à des degrés divers, qu'ils peuvent même développer, quelques-uns continuent à se conduire seuls et peuvent exécuter certains travaux. Tous conservent la perception de la lumière.

Tels sont les faits que nous avons observés. Nous pensons qu'ils démontrent que l'atrophie héréditaire de la papille possède son autonomie propre, parmi les différentes affections familiales de l'appareil visuel, et qu'elle peut être élevée au rang d'une véritable entité morbide.

∴

Considérations générales sur les maladies familiales de l'appareil oculaire, sensoriel et moteur, et sur les manifestations oculaires dans les maladies familiales.

Pour terminer cette étude d'une des affections les plus intéressantes parmi les maladies familiales de l'appareil oculaire, en raison même de la rigueur de son caractère hérédo-familial et de sa parfaite observance des lois de l'hérédité des caractères acquis, il est intéressant de déterminer, avec quelque précision, la place qu'elle tient dans le cadre nosologique des maladies familiales de l'appareil oculaire et de l'appareil nerveux, et, par là même, d'étudier les rapports qu'elle affecte avec les autres maladies du même groupe.

En premier lieu, il nous faut à la fois la séparer et la rapprocher d'un autre type de maladie hérédo-familiale du nerf optique : l'*atrophie essentielle familiale du nerf optique*[1] (on pourrait avantageusement supprimer ce qualificatif d'essentielle). Cette affection diffère de celle que nous avons étudiée, l'atrophie familiale *de la papille*, en ce que, comme sa dénomination l'indique, l'atrophie intéresse le nerf optique dans sa totalité, et non seulement dans son faisceau papillaire central. De plus, on a noté comme étant très fréquentes, dans cette atrophie du nerf optique, les déformations du crâne dans son ensemble, et en particulier cette déformation en forme de tour, la « Turmschadel » des Allemands, à laquelle Adamieck, Schuller, attribuent un rôle pathogénique, en considérant que cette difformité cranienne peut comprimer les centres nerveux, et en particulier le nerf optique. Je n'oserais cependant, pour ma part, accepter aussi aisément cette pathogénie, car ce que nous savons aujourd'hui sur les rapports réciproques du développement du crâne et du cerveau en général, a montré que cette théorie était erronée, qui attribuait à des anomalies de l'ossification cranienne les troubles de développement du cerveau sous-jacent. Or, en dehors de ces différences, l'atrophie du nerf optique et l'atrophie papillaire, toutes deux familiales, présentent plusieurs caractères d'analogie. Toutes deux obéissent en général à cette loi de l'hérédité sexuelle, par laquelle les mâles sont seuls atteints, les femmes pouvant néanmoins transmettre l'affection à la génération suivante ; et il est assez curieux de remarquer que cette loi d'héré-

1. Il faut bien distinguer cette atrophie essentielle familiale du nerf optique des atrophies optiques de l'enfance, congénitales ou non, se manifestant, de toute façon, dans les premières années de la vie, et qui paraissent le plus souvent dues à une méningite séreuse épendymaire. Cette méningite peut d'ailleurs provoquer en outre des déformations craniennes ; mais la confusion est impossible.

dité sexuelle, qui est relativement rare, se retrouve dans toutes les affections ou malformations familiales atteignant la vision, en particulier dans le daltonisme, à côté des deux affections précédentes. L'atrophie familiale du nerf optique, comme l'atrophie papillaire, débute de vingt à trente ans. Il est d'ailleurs très vraisemblable que l'on observera quelque jour un type mixte, établissant la transition entre les deux affections. Apert cite à ce propos un cas d'Œller, concernant deux jumeaux, tous deux atteints d'oxycéphalie, avec atrophie papillaire de l'œil droit, aplatissement de l'orbite et proéminence de l'œil.

Or, ces deux maladies familiales du nerf optique contractent encore des alliances avec une malformation congénitale, *la rétinite pigmentaire congénitale*, à laquelle le nom de dystrophie rétinienne conviendrait mieux, puique, selon Aubineau, cette altération ne comporte aucune trace d'inflammation. Cette malformation congénitale alterne souvent, dans une même famille, soit avec l'atrophie papillaire familiale (Schmidt-Rimpler), soit avec l'atrophie familiale du nerf optique (Coppen)[1]. Et de semblables faits sont bien la preuve qu'entre la malformation familiale et la maladie familiale, il n'y a bien qu'une différence de pure chronologie. On ne peut enfin s'empêcher de faire un rapprochement entre le symptôme de « dyschromatopsie », qui est un caractère constant de l'atrophie papillaire, et la *dyschromatopsie congénitale* ou daltonisme, malformation essentiellement héréditaire et familiale.

Ainsi donc, la même conclusion qui se dégageait des précédents chapitres paraît s'imposer encore pour les maladies familiales de la vision, à savoir que, dans chaque groupe d'affections familiales correspondant à chacun des grands systèmes de l'appareil nerveux, les différents types morbides ont entre eux des rapports plus ou moins étroits, et sont réunis par des types de transition.

*
* *

Mais il nous reste encore, après ce que nous avons dit de l'existence de certaines manifestations oculaires dans le tableau symptomatique des différentes maladies familiales du système nerveux, à examiner, dans une vue d'ensemble, quelles sont les relations existant entre ces manifestations oculaires et les affections familiales de l'appareil optique.

Ces affections et malformations familiales de l'appareil optique se divisent tout naturellement en deux groupes : 1° les affections du nerf et du bulbe optiques : 2° les troubles de la musculature de l'œil.

Les premières, nous venons de les étudier : ce sont l'atrophie de la papille

1. Voir Apert. *Maladies familiales et maladies congénitales*, 1907.

et l'atrophie du nerf optique, la dystrophie pigmentaire congénitale, la dyschromatopsie familiale.

Les secondes, ce sont les ptosis et les ophtalmoplégies familiales, et le nystagmus essentiel, congénital et familial.

Affections familiales de la vision et troubles de la vision dans les maladies familiales. — Nous avons eu l'occasion d'insister, dans les chapitres précédents, sur l'existence de troubles de la vision (amblyopie et amaurose par atrophie du nerf optique, rétrécissement périphérique du champ visuel, dyschromatopsie pour le vert), dans l'*hérédo-ataxie cérébelleuse* surtout, où l'atrophie optique généralement bilatérale, est pour ainsi dire la règle, à une période un peu avancée de la maladie, mais aussi dans la *maladie de Friedreich* et dans les formes de passage entre les deux types principaux de la *maladie cérébello-ataxique familiale*, et encore dans quelques rares observations faisant partie du groupe de la maladie *paréto-spasmodique familiale*. L'atrophie optique a même été signalée dans plusieurs cas du *type Charcot-Marie*[1]. D'ailleurs, ces atrophies optiques et ces troubles de la vision, qui rentrent dans le tableau morbide de ces différentes affections, se rapprochent davantage de l'atrophie familiale du nerf optique que de l'atrophie papillaire, tant par la marche des symptômes (diminution progressive de l'acuité visuelle et rétrécissement périphérique du champ de la vision) que par leurs caractères ophtalmoscopiques (atrophie du nerf optique dans son ensemble).

Ces points de contact évidents, entre les affections familiales de la vision et les troubles de la vision dans les maladies familiales du système nerveux, s'accusent encore davantage dans le tableau morbide de cette curieuse affection, découverte presque simultanément par Waren Tay en 1888, et par Sachs en 1887, *l'Idiotie amaurotique familiale*. Elle établit si bien la transition entre les dystrophies familiales de l'appareil visuel et celles de l'axe nerveux que, tandis que Tay avait vu seulement les lésions ophtalmoscopiques, Sachs ne s'était occupé que des troubles nerveux ; et il appartint à Kingdon de montrer que les deux descriptions des auteurs précédents concernaient un même type morbide. Aujourd'hui, cette affection est bien connue[2] ; nous n'insisterons donc pas sur sa description. Rappelons seulement qu'au point de vue symptomatique elle est essentiellement caractérisée : 1° par des troubles psychiques débutant dans les premiers mois de la vie et allant jusqu'à l'idiotie ; 2° par une faiblesse des extrémités aboutissant à une diplégie spasmodique ; 3° par une diminution progressive de la vue allant jusqu'à la cécité, et en rapport avec une atrophie

1. De Lapersonne-Cantonnet. *Manuel de neurologie oculaire*, 1910.

2. Voir l'excellente description de MM. Hutinel et Babonneix dans le récent *Traité des maladies des enfants* d'Hutinel.

des nerfs optiques avec altérations symétriques de la macula. Son évolution est rapide, car la terminaison fatale survient en général dès la seconde année, dans la cachexie. Cette affection, absolument familiale, paraît propre à la race juive. A l'autopsie, les centres nerveux n'offrent pas de défauts de conformation apparents ; mais en dehors des altérations propres aux nerfs optiques, et sur lesquelles la question reste encore en suspens, le système nerveux présente, au point de vue histologique : 1° des lésions atrophiques et dégénératives des cellules pyramidales de l'écorce et de leurs prolongements, avec une hyperplasie névroglique d'intensité variable, mais sans lésions d'ordre inflammatoire ; 2° des dégénérescences fasciculaires de la moelle et du bulbe, surtout au niveau des faisceaux pyramidaux. Par sa symptomatologie, comme par son anatomie pathologique, l'*idiotie amaurotique familiale* vient donc bien constituer un type de transition entre les affections familiales du névraxe et celles de l'appareil visuel.

*
* *

Affections familiales de la musculature oculaire et troubles de la musculature oculaire dans les maladies familiales. — Dans l'étude des différentes affections familiales des divers systèmes anatomo-fonctionnels du névraxe et du système spino-musculaire, nous avons pu voir que la musculature oculaire était fréquemment intéressée.

Dans le groupe des *affections cérébello-ataxiques* (type Friedreich, type Marie, types intermédiaires), les paralysies oculaires et le nystagmus, entre lesquels il existe d'ailleurs, comme l'a montré Sauvineau, une étroite parenté pathogénique, occupent une large place dans le tableau symptomatique.

Dans de précédents chapitres, nous avons montré comment le ptosis (ptosis total ou ptosis « statique » de Sanger-Brown n'existant qu'au repos), les paralysies de la VIe et de la IIIe paire, les paralysies des mouvements associés, les ophtalmoplégies externes, les troubles pupillaires enfin, loin d'être uniquement l'apanage de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, se rencontrent encore, et bien plus souvent qu'on ne le croyait, dans la maladie de Friedreich et dans les types intermédiaires. Quant au nystagmus, il fait partie depuis longtemps du tableau clinique de ces affections. Dans les syndromes paréto-spasmodiques eux-mêmes, principalement dans leurs types supérieurs, nous avons également rencontré de semblables manifestations.

Or, ces divers troubles de l'appareil oculo-moteur peuvent exister d'une façon isolée, sous forme de types morbides à caractère hérédo-familial, se transmettant dans leur intégrité, et ayant en somme le rang d'entités morbides nosologiques : ce sont *les ptosis*, *les ophtalmoplégies*, *les nystagmus*, d'origine hérédo-familiale, dont le rapprochement est tout naturel avec les mêmes

manifestations observées au cours des affections nerveuses familiales. D'ailleurs, ces divers types de paralysies oculaires familiales présentent entre eux certaines divergences de caractères, d'évolution, et sans doute aussi de pathogénie, qui les mettent en rapport, suivant le cas, avec telle des grandes affections familiales du système nerveux.

Parmi les *ptosis familiaux*, certains d'entre eux, congénitalement acquis, sont en réalité des malformations congénitales, par agénésie, arrêt ou vice de développement, portant soit sur les muscles releveurs ou leurs insertions, soit sur les noyaux de l'isthme de l'encéphale. Bien qu'elles se relient d'une certaine façon aux maladies familiales, les malformations doivent néanmoins en être distraites.

Mais il est d'autres ptosis familiaux qui n'apparaissent que pendant la vie extra-utérine, évoluant d'une manière progressive, semblables aux atrophies musculaires myélopathiques, et relevant sans doute, comme celles-ci, d'une atrophie dégénérative des noyaux d'origine. Assez souvent, ces ptosis familiaux sont associés à une ophtalmoplégie externe de même nature, et même parfois à une paralysie faciale portant principalement sur l'orbiculaire des paupières. Mais ces ophtalmoplégies se rencontrent également à l'état isolé[1].

Il faut d'ailleurs faire pour ces ophtalmoplégies la même distinction que pour les ptosis, en *ophtalmoplégies congénitales*, malformations familiales, et *ophtalmoplégies apparues pendant la vie extra-utérine*, maladies familiales. Malgré le peu de renseignements anatomiques que nous ayons encore sur ces ophtalmoplégies, il semble faire peu de doute qu'elles soient sous la dépendance de lésions atrophiques des noyaux de l'isthme de l'encéphale ; et elles se rapprochent donc en cela, d'une façon très intime, des ophtalmoplégies des syndromes cérébello-ataxiques familiaux.

En dernier lieu, certains *ptosis tardifs et progressifs*, toujours à caractère hérédo-familial (observation de Dutil), débutant à un âge relativement avancé, évoluent suivant la marche des myopathies. Ce fait n'est-il pas à rapprocher de la lagophtalmie du type Landouzy-Dejerine (dans lequel, d'autre part, Marie et Guinon ont signalé l'exophtalmie, sans doute par parésie des muscles de l'œil), et de la myotonie des muscles palpébraux et même des muscles de l'œil dans certains cas de maladie de Thomsen ?

1. Aux observations, assez nombreuses connues jusqu'ici, j'ajouterai celle que j'ai observée avec le Dr Chartier : la grand'mère, la mère et l'oncle de trois enfants sont atteints d'ophtalmoplégie totale de la IIIe paire, sauf le ptosis ; les trois enfants, trois garçons, sont atteints d'ophtalmoplégie totale de la IIIe paire, avec ptosis, et en plus de paralysie de la VIe paire, c'est-à-dire d'ophtalmoplégie externe totale, sauf la IVe paire. Ces paralysies sont congénitales. (Notons que les paralysies oculaires de la grand'mère et de l'oncle ne sont connues que d'après les renseignements.)

D'ailleurs, entre les atrophies musculaires familiales et les ophtalmoplégies pures familiales, un type mixte vient encore établir la transition : c'est la *paralysie bulbaire progressive infantile et familiale* de Londe, caractérisée chez les deux frères par la lagophtalmie, le ptosis, la parésie des lèvres et de la langue, les troubles de la respiration et de la déglutition ; dans leurs antécédents : grosses tares nerveuses et « dégénératives » ; deux cousins germains présentent seulement de la lagophtalmie.

Enfin, ce que nous venons de dire pour les paralysies oculaires s'applique encore au *nystagmus*. Si l'on convient, avec Sauvineau, que tous les nystagmus congénitaux ou acquis sont dus à des troubles des centres nerveux, centres supra-nucléaires coordinateurs des mouvements binoculaires associés, on admettra volontiers qu'il existe des relations intimes entre ces *nystagmus familiaux congénitaux* et les nystagmus des grandes affections nerveuses familiales. D'ailleurs n'est-il point encore une forme de passage, le *nystagmus-myoclonie* de Lenoble et Aubineau[1], avec exagération des réflexes, troubles trophiques, etc., pour venir ici, comme dans tous les autres points de la nosologie des maladies familiales, ajouter un nouvel anneau à cette chaîne ininterrompue, qui relie dans le vaste groupe nosologique des maladies familiales du système nerveux, les dystrophies dégénératives et constitutionnelles de l'appareil spino-musculaire, de l'appareil moteur cortico-bulbo-spinal, de l'appareil cérébello-bulbo-spinal de l'équilibre et du tonus, et des appareils sensoriels et psychique.

1. Lenoble et Aubineau. Une variété nouvelle de myoclonie congénitale pouvant être héréditaire et familiale, à nystagmus constant (nystagmus-myoclonie). (*Société de biologie*, 16 décembre 1905.)

DEUXIÈME PARTIE

LES ENCÉPHALOPATHIES TOXIQUES

ET TOXI-INFECTIEUSES

CHAPITRE PREMIER

LE RÔLE DES PROCESSUS TOXIQUES ET TOXI-INFECTIEUX DANS LA PATHOGÉNIE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

SOMMAIRE

Les infections qui atteignent le système nerveux sont : 1° les toxo-neuroses spécifiques; 2° les maladies infectieuses spécifiques, tuberculose, syphilis; 3° les infections diverses. La présence des bactéries dans le système nerveux, malgré un certain nombre de faits nettement positifs, n'est pas très fréquente.

Modes de pénétration des bactéries dans le tissu nerveux. Voies sanguine et lymphatique. Recherches récentes sur la pénétration par les gaines péri-nerveuses. — Modes de diffusion des bactéries dans le tissu nerveux; rôle important des lésions antérieures.

Résistance particulière du tissu nerveux à la colonisation des bactéries. L'association des bactéries; leur action sur les différents tissus.

La majeure partie des infections atteint le tissu nerveux par les toxines bactériennes diffusibles et par les auto-toxines de l'organisme. — Effets analogues des infections, des toxi-infections, des intoxications diverses.

Ces différents facteurs provoquent cliniquement, soit des réactions aiguës passagères, soit des manifestations durables. Celles-ci n'apparaissent souvent qu'à une date éloignée des accidents.

* * *

Les processus inflammatoires du tissu nerveux, au point de vue histologique. — Processus cellulaires névrogliques, vasculo-conjonctifs. — Les plasmazellen et les cellules épithélioïdes sont-elles caractéristiques de l'inflammation? Les intoxications, et les toxi-infections provoquent tantôt des altérations dégénératives simples, tantôt des lésions inflammatoires, vasculo-conjonctives. Impossibilité de séparer, d'une façon essentielle, si l'on se place au point de vue de leur origine, les lésions inflammatoires et dégénératives. — Rôle de l'expérimentation et des méthodes d'investigation clinique dans la détermination pathogénique des maladies nerveuses.

* * *

Revue des connaissances générales récemment acquises sur le rôle des processus toxiques et toxi-infectieux dans la genèse des maladies nerveuses. Les myélites aiguës infectieuses et

toxiques. — Les poliomyélites. — L'hématomyélie myélitique. — Les paraplégies par décompression. — Les encéphalites aiguës, infectieuses et toxiques. — La méningo-encéphalomyélite épidémique. — Les encéphalopathies et myélopathies séniles. — La sclérose en plaques. — Les scléroses combinées pseudo systématisées. — Les scléroses cérébrales. — La notion de l'inflammation dans les maladies mentales.

*
* *

Les manifestations anatomiques et cliniques produites par les différents processus toxiques et toxi-infectieux n'ont rien de spécifique. — L'inflammation doit être considérée, pathogéniquement, dans son sens le plus général de « processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à une substance diffusible ». La réaction du tissu nerveux est le plus souvent, primitivement du moins, une réaction diffuse ; mais la prédominance des lésions sur tel ou tel système histologique explique la diversité des formes réactionnelles. Il existe une unité remarquable entre les réactions morbides des différentes parties de l'axe cérébro-spinal vis-à-vis des infections et intoxications diverses.

La connaissance de plus en plus approfondie que nous avons des processus généraux toxiques et toxi-infectieux permet, dès maintenant, d'envisager dans son ensemble le rôle qu'ils occupent dans la genèse des maladies du système nerveux.

Toutes les infections, toutes les intoxications sont susceptibles de frapper l'appareil nerveux dans l'une ou l'autre de ses parties et, le plus souvent, dans toutes.

Certaines maladies microbiennes atteignent primitivement et électivement le système nerveux, soit que leur agent pathogène lui-même, comme dans la rage, colonise au sein même de l'axe cérébro-spinal, soit que le micro-organisme infectant reste localisé au point d'introduction dans l'organisme, comme dans le tétanos, et qu'il sécrète des toxines qui, suivant les prolongements nerveux, se localisent avec une prédilection singulière sur la moelle, la bulbe et le cerveau : ce sont là, suivant l'expression de Romberg, des toxo-neuroses infectieuses et spécifiques.

D'autres infections, sans affecter une spécificité aussi nette pour le système nerveux, peuvent cependant se localiser primitivement, et d'une façon tout à fait élective. Ainsi l'infection méningococcique, malgré les quelques cas signalés de septicémie à méningocoques sans méningite, se présente surtout comme une maladie des centres nerveux. De même, les grandes épidémies d'encéphalo-myélite, avec réaction des méninges et même des nerfs périphériques, ont montré que l'infection aiguë de l'appareil nerveux peut apparaître comme une maladie infectieuse, primitive, tantôt sporadique, tantôt contagieuse et épidémique, dont l'agent pathogène paraît être dans un grand nombre de cas le microbe de la méningite cérébro-spinale.

Il est un deuxième groupe d'affections microbiennes qui peuvent déterminer, dans le système nerveux central, des colonisations de leur agent morbide, non plus primitives, mais secondaires, et provoquer de la sorte la formation de processus anatomiques spécifiques, analogues en tous points à ceux que ces mêmes infections provoquent dans les autres organes. Ce sont surtout la tuberculose et la syphilis. Mais il faut aussi remarquer que ces mêmes infections peuvent également déterminer des lésions non spécifiques, méningo-encéphalites en tout semblables au point de vue de leur histologie pathologique, à celles des infections banales. C'est un fait bien démontré aujourd'hui, et en particulier par Klippel, que la formule histologique des encéphalites syphilitiques, auxquelles on voulait, il y a quelques années, attribuer comme

caractère spécifique l'existence des cellules plasmatiques, ne diffère pas essentiellement des autres réactions inflammatoires. De même la tuberculose peut elle créer des encéphalites de toutes espèces, dégénératives, hémorragiques et nécrosantes (Gougerot), ou au contraire d'ordre subaigu et hyperplasique (Klippel).

Enfin, depuis que l'on connaît mieux les procédés de recherche des bactéries et que l'on sait avec quelle fréquence elles pénètrent dans le torrent circulatoire, il ne fait plus de doute qu'un grand nombre de maladies infectieuses peuvent provoquer, à un moment donné, l'invasion bactérienne des centres nerveux. L'envahissement des centres nerveux par les bactéries semble donc être plus fréquent qu'on ne l'avait pensé jusqu'alors; les expériences de Homen [1], de Fraenckel [2], ont récemment mis en lumière le rôle important que peuvent jouer les bactéries par leur pénétration dans le tissu nerveux, au cours des infections générales. Fraenckel a étudié de la sorte les cerveaux de quatre-vingt-cinq sujets morts de maladies infectieuses, sans avoir cependant présenté de manifestations cliniques du domaine du système nerveux. Or, bien qu'aucun de ces cerveaux ne présentât de lésions microscopiques, dans la moitié des cas, Fraenckel a constaté la présence, par la culture, de bactéries dans les centres nerveux, quelquefois même, et ce point est à souligner, en l'absence de bactéries dans le sang. L'examen microscopique, qui doit toujours s'ajouter à la culture pour affirmer l'existence du passage des bactéries du milieu sanguin dans les tissus, a décelé les micro-organismes bien plus souvent dans les gaines vasculaires et les vaisseaux que dans le tissu nerveux; et il a montré, dans un grand nombre de cas, l'existence d'altérations inflammatoires légères, et même dans plusieurs, celle de petits foyers d'encéphalite ou de lésions méningitiques, tout à fait insoupçonnables pendant la vie. Ces faits sont, on le conçoit, de la plus haute importance, et sont de nature à faire penser que l'encéphale est plus souvent atteint qu'on ne le croit, et par les micro-organismes eux-mêmes, au cours des différentes infections graves.

Toutefois, si l'on est en droit d'admettre que les bactéries exercent, dans un certain nombre de cas, leur action pathogène sur le tissu nerveux, il faut bien dire que leur mode de pénétration, le mécanisme intime de leur action, sont encore fort mal connus : la raison s'en trouve évidemment dans la difficulté de l'expérimentation.

La question des voies et du mode de pénétration est particulièrement mal élucidée : l'étude expérimentale ne suffit pas, d'ailleurs, à l'éclairer, et l'on doit, pour chaque cas en particulier, s'adresser, tant à l'examen des conditions

1. Homen. Le rôle des bactéries dans le système nerveux central. (*Rapport au Congrès de médecine interne de Budapest*, 1909.)

2. Fraenckel. *Virchows-Archiv.*, Bd. 194, 1908.

étiologiques et pathogéniques qui ont présidé à la formation du processus, qu'à celui de la disposition et de la répartition des lésions dans les différentes parties du système nerveux (névraxe et enveloppes) et dans les divers tissus constituants. Les voies de pénétration principales des bactéries sont : 1° les voies sanguines, artérielle surtout, lorsque l'agent infectieux arrive aux centres nerveux charrié par la grande circulation ; 2° la voie lymphatique, surtout lorsque cet agent, ayant fait un premier relai dans l'une des parties du système nerveux, envahit ensuite les parties voisines pour les infecter secondairement. Les études de Pierret ont, en effet, montré depuis longtemps comment les agents d'infection se propagent le long des gaines lymphatiques péri-vasculaires et des espaces péri-cellulaires, de la superficie à la profondeur du tissu nerveux. D'autre part, des travaux plus récents ont précisé les rapports existant entre la répartition et la disposition des lésions inflammatoires, dans la moëlle en particulier, et les voies et les modes de pénétration des agents de l'inflammation. Je fais allusion aux travaux de Guillain, de Sicard, sur la circulation lymphatique de la moelle, et à ceux de Brissaud et Thaon sur la circulation spinale artérielle Enfin, tout récemment, l'attention a été attirée sur un autre mode de pénétration des bactéries dans le tissu nerveux : la voie des nerfs et des racines nerveuses. Un certain nombre de faits cliniques et expérimentaux ont en effet démontré, d'une façon indubitable, la possibilité de l'infection secondaire des centres nerveux par des micro-organismes remontant le trajet des nerfs, et après y avoir déterminé ou non un processus de névrite ascendante (Marinesco, Guillain, etc.). Et même, dernièrement, la question s'est singulièrement élargie, à la suite d'observations faites au cours des grandes épidémies d'encéphalo-myélite diffuse, ayant sévi principalement dans les pays scandinaves et germains, et des épidémies de méningite cérébro-spinale qui ont éclaté en Allemagne et en France. On admet, en effet, d'une façon générale, que la porte d'entrée du micro-organisme infectant se trouve au niveau des voies respiratoires ou des voies digestives, du pharynx à l'intestin pour certains observateurs ; on sait que ce micro-organisme peut végéter et cultiver en ces points, sans y déterminer de réaction inflammatoire, et que, de là, il se propage aux centres nerveux pour y donner naissance à un processus réellement primitif. Or, tandis qu'il était généralement admis, jusqu'ici, que la voie de propagation est la voie sanguine, Wickam admet la possibilité d'un transport par les voies lymphatiques péri-nerveuses ; et en particulier dans les cas de poliomyélite qu'il envisage, les bactéries se propageraient de l'intestin à la moelle le long des voies lymphatiques des rameaux sympathiques et des rami-communicantes. D'ailleurs, les expériences de Marinesco, de Homen, Babonneix, ont démontré qu'il était possible, tant aux éléments figurés qu'à des toxines, de remonter vers les centres nerveux, le long des nerfs

périphériques, par leurs voies lymphatiques, et, en particulier, par les cavités qui occupent la face interne de leurs périnèvres (Homen). Il faut évidemment faire des réserves en ce qui concerne l'extension à la pathologie humaine de ces résultats expérimentaux; mais il faut aussi remarquer qu'il existe déjà un grand nombre de faits cliniques et anatomiques tendant à prouver cette théorie de la propagation péri-nerveuse; et qu'au surplus, en ce qui concerne les toxines microbiennes (tétanos et diphtérie), elle est, depuis plusieurs années déjà, parfaitement démontrée. On sait même, à ce sujet, que les ganglions spinaux jouent le rôle de points d'arrêt, par la résistance qu'ils offrent au passage des virus (éléments figurés ou toxines); mais que, lorsqu'ils sont franchis, la propagation aux méninges et au névraxe est rapide, et s'opère surtout par les racines postérieures.

Parvenues au niveau des centres nerveux, ces bactéries y sont véhiculées suivant des voies différentes, selon les cas; il est d'ailleurs vraisemblable que plusieurs d'entre elles sont utilisées dans cette diffusion du processus infectieux. Les cavités situées entre les méninges, et surtout la cavité sous-arachnoïdienne, grâce à la circulation du liquide céphalo-rachidien, sont peut-être les voies les plus importantes de cette dissémination. Il faut y ajouter la voie épendymaire (surtout chez les enfants), la voie vasculaire sanguine, artérielle et veineuse, et enfin les voies lymphatiques péri-vasculaires. Homen et Wickam attribuent une grande importance à la propagation par ces cavités péri-vasculaires, principalement, disent-ils, par les gaines adventitielles, mais aussi par les gaines péri-vasculaires proprement dites ou cavités de His.

Plus que partout ailleurs peut-être, les lésions antérieures, ramollissements ischémiques, lésions vasculo-conjonctives et lésions dégénératives des éléments nerveux par intoxication chronique exogène ou endogène, constituent un terrain propice à la colonisation bactérienne. Et l'on peut même dire que, sauf ces cas tout particuliers où la résistance des tissus est amoindrie, cette résistance du tissu nerveux aux bactéries est très considérable. On ne trouve que très rarement les bactéries, et encore en très petite quantité, tant dans les éléments nerveux eux-mêmes, qu'à leur contact direct. Dans les inoculations expérimentales, les micro-organismes disparaissent très rapidement de la moelle ou du cerveau, même quand ils sont introduits directement, à moins que l'on ait déterminé en outre des lésions traumatiques, ou à moins d'être en très grande quantité et en état d'extrême virulence, et d'avoir eu le temps de créer, d'emblée, des lésions thrombosiques et nécrosantes, dans lesquelles ils trouvent, par la suite, un terrain de culture. Ces faits sont connus depuis longtemps en ce qui concerne la moelle; mais c'est seulement ces dernières années qu'ils ont été vérifiés dans l'encéphale, tant pour les micro-organismes divers que pour la tuberculose (Renaud).

Lorsqu'on décèle cependant l'existence de ces bactéries, par les examens histologiques, c'est surtout dans le tissu mésodermique (méninges, vaisseaux, gaines péri-vasculaires); et encore ne tardent-elles pas, en général, si le processus est de moyenne intensité, à disparaître également de ces tissus. D'ailleurs, tous les micro-organismes ne disparaissent pas avec la même rapidité; les plus résistants paraissent être le bacille de la tuberculose, le pneumocoque, le streptocoque. Or, il en est un, dont le rôle dans la pathogénie des affections aiguës des centres nerveux semble être tout à fait primordial : le méningocoque; et, par contraste, il n'a pu être décelé que tout à fait exceptionnellement en contact direct avec les éléments nerveux. Une récente observation de M. Claude et Lejonne, concernant un malade de la Clinique, est à ce point de vue du plus haut intérêt : elle constate en effet la présence de ce micro-organisme, dans un cas de méningo-myélite à type de paraplégie ascendante, non point au niveau des vaisseaux ni des gaines, mais en plein tissu médullaire, substance blanche et substance grise [1].

Il faut encore signaler, avec Homen, que l'association des bactéries paraît favoriser considérablement leur prolifération. L'influence des infections mixtes sur la virulence des micro-organismes pyogènes a été remarquée depuis longtemps dans les abcès fétides et nécrosants du cerveau, où les anaérobies s'associent aux pyogènes. Mais le fait ne se limite peut-être pas aux suppurations destructives; c'est ainsi que plusieurs auteurs ont noté l'existence d'associations microbiennes dans la méningite cérébro-spinale, et Rennvall se demande si le caractère fortement hémorragique de certaines méningites ne tient pas au concours de deux bactéries, comme par exemple, le colibacille et le streptocoque, qu'il a simultanément observés sur les méninges.

L'action de ces bactéries sur le système nerveux n'a rien de particulier, et, ici comme dans les autres tissus, les altérations qu'elles produisent sont déterminées, d'une part par l'action locale des protéides bactériennes et des toxines non diffusibles et par l'action à distance des toxines diffusibles, transportées par les voies sanguines et lymphatiques. Mais, dans le tissu nerveux, les formules générales de l'histologie pathologique de l'inflammation se trouvent un peu modifiées, par ce fait que les formations proliférantes se produisent aux dépens de deux tissus d'origine différente, le tissu vasculo-conjonctif ou mésodermique, le tissu névroglique ou ectodermique. Ajoutons d'ailleurs que le processus créé par l'invasion des bactéries est loin de s'arrêter toujours avec la disparition de celles-ci; bien au contraire, dans la plupart

1. Claude et Lejonne. Le syndrome paralysie ascendante, dans ses rapports avec la méningo-myélite aiguë. (*Journ. de phys. et de pathol. génér.*, sept. 1908.)

des cas, il continue à évoluer, tant sous l'influence des produits toxiques que les micro-organismes ont laissés dans les tissus, que par le fait de la continuation de la réaction secondaire des différents tissus vis-à-vis des lésions primitives.

Cependant, la grande majorité des infections frappe le système nerveux soit par l'intermédiaire des produits toxiques diffusibles émanant de leur agent microbien, soit par les toxines dont elles déterminent la formation dans l'organisme, et cela d'autant plus que les organes chargés de l'élimination des poisons sont altérés dans leur fonctionnement. Certaines d'entre elles ont une affinité particulière pour le tissu nerveux, comme la fièvre typhoïde ; mais elles diffèrent des toxo-neuroses spécifiques, en ce qu'elles atteignent le système nerveux secondairement, à une époque variable de leur évolution, et non plus d'une façon constante et déterminée, mais d'une manière fortuite et différente suivant les cas.

Exceptionnellement, elles empruntent pour la propagation de leurs produits solubles la voie des terminaisons et des gaines nerveuses : ainsi la diphtérie, le tétanos. Dans la règle, les produits toxiques atteignent le système nerveux central par la voie de la circulation sanguine.

De la sorte, ces toxi-infections ont sur l'appareil nerveux des effets analogues à ceux qui sont produits par les intoxications non microbiennes, d'origine endogène, et par les intoxications exogènes. En cela, d'ailleurs, cet organe se comporte tout comme les différents viscères, dont les réactions sont assez identiques, d'une manière générale, vis-à-vis les différents toxiques qui les frappent. S'il existe des particularités de détail ressortissant à la nature du poison pathogène, à son mode d'introduction dans l'organisme, à la rapidité de sa mise en circulation, on peut donc néanmoins étudier dans leur ensemble les réactions histologiques et cliniques du système nerveux sous l'influence des toxi-infections et des intoxications diverses.

Les différentes manifestations morbides résultant de l'atteinte du système nerveux par les processus de cet ordre peuvent se répartir en trois groupes, du moins pour la clarté de cet exposé.

D'une part, presque toutes les toxi-infections et intoxications de quelque gravité déterminent un ensemble de troubles nerveux réactionnels, d'ordre banal en général, mais offrant cependant quelquefois certains caractères particuliers inhérents à la nature de l'agent toxique. Lorsqu'ils prennent la prépondérance dans le tableau morbide, ils constituent ainsi des formes cliniques plus ou moins différentes du type ordinaire de la maladie en cause, et généralement appelées « formes nerveuses » de telle ou telle affection. Il est vraisemblable que les moindres de ces manifestations réactionnelles ont pour substratum anatomo-physiologique, soit des troubles de vascularisation,

soit des modifications au moins nutritives et fonctionnelles des éléments cellulaires. En l'absence de preuve immédiate, on est en effet fondé, par analogie avec ce que l'on observe dans des cas plus graves, à concevoir l'existence de ces altérations au minimum.

D'autre part, les mêmes affections causales peuvent, lorsqu'elles sont plus graves ou plus prolongées, frapper le système nerveux d'une façon plus intense, et déterminer des troubles qui survivent le plus souvent alors à la maladie primitive, car ils sont en rapport avec des altérations plus profondes de tel ou tel système de l'appareil nerveux. Une fois créées, ces lésions anatomiques poursuivent parfois leur évolution, même en l'absence de la condition primordiale, et longtemps après sa disparition. C'est pourquoi nombre de neuropathies ne se font jour que très tardivement par rapport au début du processus, et seulement lorsque celui-ci a acquis une extension suffisante pour se traduire par des manifestations cliniques appréciables. Et c'est bien un des problèmes les plus ardus de la pathologie nerveuse que d'établir, dans la complexité des prédispositions héréditaires et des influences morbides survenues au cours de la vie, le degré d'importance qui revient à chacun des facteurs dans la genèse des accidents, et que de déterminer celui d'entre eux qui a précipité leur éclosion.

Ces maladies nerveuses, aiguës ou chroniques, complications plus ou moins éloignées des différents processus toxiques et toxi-infectieux, représentent déjà le groupe le plus important de la neuropathologie. Or, comme nous le verrons, il tend encore à s'agrandir, en particulier aux dépens d'une série d'affections d'origine mal déterminée, et rangées, sans plus de précision, sous la dénomination de scléroses.

Enfin, sans vouloir diminuer aucunement le rôle primordial de la prédisposition congénitale dans la genèse des maladies nerveuses, et tout en reconnaissant l'influence essentielle de l'hérédité pathologique, en ce qui concerne en particulier le groupe des affections appelées à juste titre héréditaires et familiales, il faut reconnaître que l'observation répétée des faits cliniques et des constatations anatomiques nous conduit à accorder une influence plus ou moins considérable aux processus toxi-infectieux, dans la provocation ou l'accélération de l'évolution d'un grand nombre de ces maladies.

∴

A défaut de rapport étiologique étroit, permettant d'établir la filiation des accidents, durant la vie, ce qui permet de déterminer la pathogénie toxique ou toxi-infectieuse de telle affection, c'est la constatation, à l'autopsie, d'altérations des divers systèmes anatomiques, constituant dans leur ensemble la

preuve d'un processus inflammatoire. Considérée comme « un processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à une substance soluble », l'inflammation ne peut, en effet, à défaut de la constatation d'une cause déterminante directe et locale, traumatique, trophique ou infectante, qu'être rapportée à une intoxication générale s'étant fixée sur tout ou partie d'un système anatomique, par suite d'une affinité spécifique du toxique ou d'une prédisposition héréditaire ou acquise de ce système anatomique.

C'est donc à cette détermination des caractères inflammatoires des processus que l'on s'est adressé pour élucider du même coup le problème de leur pathogénie.

Dans le système nerveux, comme dans tout autre appareil de l'organisme, peuvent se dérouler une série de processus morbides, qui s'échelonnent depuis la dégénérescence simple et localisée à quelques éléments, réunis ou non en un système élémentaire, la dégénérescence avec état réactionnel plus ou moins développé de tous les tissus composant la trame interstitielle du névraxe, jusqu'à l'inflammation la plus caractérisée au sens propre et habituel du mot. Les réactions locales, défensives, des différents tissus du système nerveux contre un agent nocif extérieur constituent, à proprement parler, les phénomènes de l'inflammation. Celle-ci se traduit par une congestion locale, une certaine exsudation du plasma sanguin, une migration leucocytaire hors des vaisseaux, par une prolifération des cellules conjonctives fixes, qui, comme les leucocytes, peuvent posséder une action phagocytaire, et enfin, par une réaction plus ou moins primitive du tissu ectodermique de soutien, la névroglie; les éléments nerveux, on le sait, ne participent pas à cette prolifération. Cette inflammation peut être limitée à une région plus ou moins étendue du névraxe, comme dans les encéphalites et myélites en foyer; elle peut être diffuse, comme dans la méningo-encéphalite diffuse de la paralysie générale.

L'étude de ces foyers inflammatoires, cérébraux ou médullaires, comporte un ensemble de méthodes, dont certaines ont pour but de mettre en évidence les lésions des éléments nerveux, fibres et cellules nerveuses; les autres, les réactions des éléments de la névroglie; enfin, les dernières permettent l'étude des modifications vasculo-conjonctives. Toute inflammation s'accompagne d'altérations des cellules et des fibres nerveuses, lésions variables dans leur intensité suivant le degré et l'âge de la maladie. On sait qu'elles sont mises en évidence par les méthodes de Weigert et de Marchi, mais surtout par la méthode de Nissl; et il revient à ce dernier observateur d'avoir montré la nature toxique de ces altérations plus ou moins diffuses des cellules ganglionnaires dans les processus cérébraux. Nous n'insisterons pas sur ces lésions bien connues; rappelons seulement que la technique de Nissl, qu'on emploie

généralement en France avec les modifications que lui ont apportées Philippe et de Gothard, et qui la rendent plus simple et plus constante dans ses résultats, permet d'observer dans ses détails les plus délicates modifications des cellules nerveuses. Dans des inflammations même très légères, on peut toujours constater des modifications des granulations chromatophiles des cellules; celles ci sont dissoutes dans le protoplasma qui prend une teinte bleue diffuse; ou bien de larges vacuoles se creusent, qui déplacent le noyau. Dans les inflammations ayant duré un certain temps, du pigment jaune s'amasse dans un des angles de la cellule, dont le noyau tend progressivement à l'excentration; les prolongements protoplasmiques se colorent à l'état pathologique, à l'inverse de l'état normal, où ils restent incolores : c'est là, pour Nissl et Alzheimer, un indice initial de la souffrance de la cellule nerveuse.

La névroglie qui entoure le foyer inflammatoire ne tarde guère à réagir, même dans les processus de très peu de durée; ses cellules se gonflent, se multiplient par division directe ou par caryokinèse, les fibrilles deviennent plus nombreuses et plus épaisses. Ces modifications du réticulum névroglique, si malaisées à suivre, jusqu'à présent, du fait de la difficulté à réussir la coloration de ses éléments, peuvent être facilement observées par la méthode élective imaginée par mon chef de laboratoire, M. Lhermitte : cette méthode, qui a l'avantage de pouvoir s'appliquer à des pièces depuis longtemps conservées dans le formol, est relativement simple à appliquer[1].

Enfin, la réaction vasculaire et conjonctive peut être observée à l'aide des méthodes courantes d'histologie générale. Les recherches se sont surtout portées, ces dernières années, sur la nature des cellules des gaines vasculaires et des éléments de prolifération lympho-conjonctive. La méthode de Pappenheim, en particulier, colore électivement un élément de prolifération qui a pris une très grande importance : la cellule plasmatique. On sait que ces plasmazellen apparaissent avec une abondance remarquable dans certains processus inflammatoires, dans la paralysie générale, par exemple. Mais ainsi que MM. Klippel et Lhermitte l'ont montré, on ne saurait aujourd'hui, comme Regnard et Vogt l'ont soutenu, caractériser la nature d'une inflammation sur l'existence de cette cellule : elle s'observe, en effet, dans des processus très différents, comme l'inflammation produite par le micro-organisme *in situ*, l'irritation directe produite par une tumeur cérébrale ou méningée, ou la lésion d'origine toxémique produite par une toxine diffusible. Sa présence traduit donc seulement la durée relativement longue de l'affection, et le mode

[1] Lhermitte. Nouvelle méthode de coloration élective de la névroglie. (*Semaine médicale*, 1909, p. 205.)

d'action prolongé de l'agent pathogène. Peut-on même affirmer qu'elle soit caractéristique de la nature toxi-infectieuse de cet agent? Le fait n'est pas démontré, et il est fort possible qu'elle soit, dans certains cas, le résultat d'une lésion traumatique et irritative. Il n'est guère, en effet, de spécificité cellulaire : la cellule épithélioïde, elle aussi, sur laquelle les histologistes ont donné tant d'opinions différentes, et sur laquelle Storck avait fondé des espérances comme élément caractéristique d'un processus inflammatoire, ne paraît plus, aujourd'hui, avoir une signification aussi nette; cellule de transformation des cellules plasmatiques, pour les uns, des polyblastes et des lymphocytes, pour les autres (Homen), la cellule épithélioïde de Friedmann peut se rencontrer dans des processus nécrosants ou simplement dégénératifs, sans réaction conjonctivo-vasculaire.

Ce n'est donc pas sur la spécificité cellulaire que l'on pourrait fonder la distinction qu'il reste encore à établir nettement, entre les processus inflammatoires et les processus purement dégénératifs, ou les nécroses par oblitération vasculaire. Dans un récent article, MM. Lhermitte et Schaeffer montrent, en effet, que le ramollissement cérébral aseptique provoque presque toutes les réactions de diapédèse et de prolifération que l'on rencontre dans les inflammations vraies (sauf, cependant, la cellule plasmatique).

S'il est donc un certain nombre de caractères généraux (la réaction conjonctivo-vasculaire, principalement) qui permettent de spécifier la nature inflammatoire, au sens histologique du mot, de tel ou tel processus, il n'en reste pas moins difficile, dans des cas nombreux, d'affirmer ou de nier l'existence de l'inflammation.

Dans beaucoup de maladies infectieuses aiguës, il se forme dans le tissu nerveux des foyers de dégénération simple, ou accompagnée d'une certaine prolifération névroglique, sans lésions vasculaires ou conjonctives, et sans ischémie mécanique par une thrombose ou une embolie quelconques. Ce sont quelquefois des lésions en foyer, petites, comme les cas de diphtérie de Fraenckel; ce sont, le plus souvent, des lésions diffuses, atteignant surtout la corticalité cérébrale. Ce ne sont pas des lésions inflammatoires au sens histologique du mot, et pourtant l'agent qui les détermine crée, dans des cas absolument identiques, et souvent même, chez le même sujet, mais en d'autres points, des lésions inflammatoires typiques. Or, la seule différence entre ces altérations, dites, les unes dégénératives, les autres inflammatoires, est dans l'existence de manifestations vasculo-conjonctives. Y a-t-il vraiment lieu de séparer ainsi des altérations de même ordre, de même origine, et qui ne sont différenciées que par l'atteinte plus ou moins considérable des vaisseaux? Pour ma part, je ne le crois pas, d'autant plus que ces altérations vasculaires, avec ou sans thromboses, peuvent être quelquefois de date plus

récente, dans leur formation, que les altérations du tissu nerveux lui-même (recherches de Thermann.) D'ailleurs, ne faut-il pas toujours tenir compte de l'état antérieur du tissu nerveux, sur lequel intervient un processus toxi-infectieux? Alors qu'ici l'infection générale ne déterminera que des altérations dégénératives plus ou moins diffuses, là, sur un système circulatoire prédisposé, elle provoquera, en outre, des altérations vasculaires, des thromboses qui, à leur tour, détermineront des foyers de nécrose, dans un tissu lui-même altéré primitivement par la toxi-infection.

Pour les encéphalites, comme pour les myélites, on ne saurait donc, à mon avis, établir une séparation tranchée entre les processus purement dégénératifs, et les processus avec réaction vasculo-conjonctive, diapédétique et proliférante. Il y a entre eux tous les intermédiaires : il existe des inflammations diapédétiques sans réaction proliférante appréciable des éléments fixes ; il y a des formes nécrosantes, atteignant les vaisseaux eux-mêmes d'une dégénération aiguë, sans qu'ils aient eu le temps de proliférer dans leurs éléments fixes. Enfin, si le terme d'inflammation s'applique non seulement à la diapédèse des éléments sanguins de phagocytose, mais encore, à toute réaction proliférante d'un tissu quelconque, la prolifération névroglique à elle seule, que l'on rencontre presque toujours associée à la dégénération cellulaire pour peu que le processus ait quelque durée, ne peut-elle être, elle aussi, considérée comme le fait d'une inflammation ?

D'ailleurs, pourrait-on établir, sur un caractère histologique nouveau, sur une réaction particulière, un terme absolu de séparation entre ces processus dégénératifs et inflammatoires, que cette distinction histologique n'atteindrait point encore le but primordial qu'elle se propose : c'est-à-dire la détermination de la nature même du processus. On ne saurait aucunement, en effet, en appeler à la formule histologique de la lésion pour savoir si l'agent en cause est un agent infectieux, toxi-infectieux, ou simplement toxique. Il est des cas d'infection microbienne, des cas de charbon par exemple (Fraenckel), qui déterminent dans l'encéphale des foyers hémorragiques qui, au dire de l'auteur, ne sauraient être considérés comme des foyers d'encéphalite. Il est certaines toxi-infections qui ne provoquent jamais que des lésions chromatolytiques, dégénératives, comme le botulisme et le tétanos, qui ont une spécificité très marquée pour certains groupes de cellules, et qui agissent en cela comme agissent d'ordinaire les intoxications non microbiennes. La majeure partie des toxi-infections générales agit, tantôt en provoquant les réactions inflammatoires classiques, diapédétiques et proliférantes, tantôt en ne déterminant que des lésions cellulaires dégénératives, avec ou sans réaction névroglique. Les auto-intoxications, comme les intoxications exogènes, se comportent de la même façon ; on sait que l'alcoolisme, le saturnisme, et peut-être

même l'intoxication urémique, peuvent provoquer des méningo-encéphalites avec réaction conjonctivo-vasculaire ; et, dans l'étude expérimentale, des méningo-encéphalites typiques ont été produites par l'action directe d'agents toxiques ou simplement irritants.

On voit, de la sorte, avec quelles difficultés se pose quelquefois ce diagnostic pathogénique, en présence des seules lésions fournies par l'autopsie. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le doute persiste souvent quand il s'agit de déterminer la nature de certaines affections aiguës, ou chroniques, de telle ou telle partie du névraxe.

Mais déjà la reproduction expérimentale de lésions analogues est venue apporter un nouvel appoint aux diverses conceptions pathogéniques. A vrai dire, la tâche a été plus difficile pour le système nerveux que pour tout autre appareil. On sait de quelles difficultés est entourée la production de lésions infectieuses, microbiennes des centres nerveux, chez l'animal ; et encore la plupart des expérimentations n'ont-elles provoqué que des lésions médullaires. La méthode de détermination des processus toxiques à évolution chronique est encore à rechercher, en particulier en ce qui concerne les scléroses encéphaliques et médullaires.

Enfin, une méthode d'investigation clinique, la ponction lombaire, et l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien, nous a permis, depuis quelques années, de déterminer le siège et la nature inflammatoire du processus qui se trouve à la base d'un certain nombre de manifestations qu'il était impossible de vérifier histologiquement. Le cadre des méningites s'en est trouvé considérablement agrandi, et la lumière s'est faite sur certaines épilepsies toxiques, sur le zona, sur les radiculites, sur certaines hémiatrophies faciales, etc. Ainsi que l'a montré mon élève le Dr Courtellemont[1], la fréquence avec laquelle s'observent les méningites cérébro-spinales frustes explique aujourd'hui l'origine de ces séquelles éloignées dont l'étiologie restait inexpliquée. Il ne suffit pas, dit-il, très justement, de noter chez un malade, atteint d'affection organique du système nerveux, l'absence dans ses antécédents d'une méningite aiguë authentique, pour refuser d'attribuer aux accidents nerveux qu'il présente une origine méningitique.

*
* *

Or, il est intéressant de passer une revue rapide des connaissances générales que nous avons acquises, durant ces vingt dernières années, sur le rôle de l'inflammation, causée par les produits toxiques microbiens, endogènes ou exogènes, dans la genèse des maladies du système nerveux.

1. Courtellemont. Accidents nerveux consécutifs aux méningites aiguës. *Thèse de Paris*, 1904.

Dans le domaine des affections aiguës de l'axe cérébro-spinal, les expériences de Roger, Gilbert et Lion, Bourges, Widal et Bezançon, ont démontré que l'inoculation d'un même microbe peut déterminer des troubles nerveux dissemblables, par leur expression clinique et par leurs substratums anatomiques. Ainsi, ces mêmes agents pathogènes ont pu déterminer soit des myélites diffuses, soit des lésions d'apparence systématique, et tantôt un processus cellulaire nécrotique sans réaction inflammatoire, tantôt des altérations vasculaires avec réaction phagocytaire et hyperplasie du tissu vasculo-conjonctif. Il fut en outre démontré que le rôle de ces agents pathogènes peut être direct ou indirect. Ils peuvent agir sur la moelle par les métastases microbiennes qu'ils déterminent, dans ses vaisseaux et dans son parenchyme. Mais bien plus souvent, les lésions médullaires sont sous la dépendance des toxines qu'ils sécrètent. Roger, Widal et Bezançon, Sabrazès et Mongour ont en effet constaté, dans leurs expériences, que, en règle générale, lorsque les accidents se développent, les microbes ont disparu de l'organisme. D'autre part, en injectant directement certaines toxines, Stcherbak, Henriquez et Hallion, Charrin et Claude ont pu obtenir des lésions de myélite analogues aux précédentes. On a donc pu conclure de ces faits que les agents microbiens sont capables de créer, par les produits toxiques diffusibles auxquels ils donnent naissance, des lésions tantôt dégénératives, tantôt inflammatoires. De la sorte, le rôle des toxi-infections dans la pathogénie des myélites aiguës en général apparaît comme fondamental, et rabaisse à l'état de causes purement prédisposantes certains facteurs, tels que le refroidissement et le surmenage nerveux, qui étaient considérés à l'époque où Vulpian publiait ses remarquables leçons, comme pouvant être la cause primitive et directe des lésions inflammatoires et dégénératives de la moelle.

A côté des myélites diffuses survenant au cours des diverses maladies infectieuses, la paralysie ascendante aiguë, selon le type décrit par Landry, et les poliomyélites de l'enfant et de l'adulte ont bénéficié de cette conception nouvelle. L'hypothèse hardie, émise dès 1884 par Strümpell, P. Marie et Jendrassik sur l'origine de la paralysie infantile, se trouve être pleinement confirmée : elle apparaît nettement aujourd'hui comme le résultat d'une infection, généralement sporadique, peut-être parfois épidémique, atteignant la moelle par la voie de son système vasculaire sanguin. Elle ne se distingue donc des myélites ordinaires que par sa pseudo-systématisation, en rapport avec l'origine vasculaire de ses lésions ; et nous savons même, depuis les travaux de Marie, Roger et Damaschino, Siemerling, qu'elle a pour substratum une inflammation en réalité diffuse, où la leucomyélite s'associe à la poliomyélite en des proportions variables, commandées par la distribution des artérioles médullaires. On ne peut passer sous silence les récentes expériences

faites en Angleterre par Flexner et Lewis, et en France par Levaditi, ayant eu pour but de déterminer chez le singe des poliomyélites aiguës au moyen de l'injection du virus de la poliomyélite aiguë épidémique, et qui tendraient à démontrer que l'agent causal de cette affection est un micro-organisme spécifique, mais dont la morphologie n'a pu encore être établie.

La plupart des myélites aiguës étant en réalité causées par les produits toxiques microbiens, on pouvait s'attendre à leur trouver des rapports étroits avec les myélites causées par une intoxication. De fait, celles du lathyrisme, de l'arsenicisme aigu, dont la Clinique de la Salpêtrière a dernièrement fourni un bel exemple, se rapprochent tellement, par leur anatomie pathologique, des myélites infectieuses à type dégénératif, qu'il semble bien certain que les réactions de la moelle soient identiques vis-à-vis des infections et des intoxications aiguës.

Le rôle de la toxine dans la genèse des processus aigus de la moelle s'est même plus récemment étendu à la pathogénie de certaines lésions de ramollissement, considérées jusqu'alors comme étant uniquement créées par des thromboses ou par des ruptures vasculaires.

Dans la plupart des hématomyélies non traumatiques, on constate la présence d'un processus inflammatoire primitif, non seulement dans les tuniques des vaisseaux hémorragipares mais encore dans la substance nerveuse périphérique; et l'hématomyélie apparaît dans le plus grand nombre des cas comme une forme apoplectique des myélites aiguës, tout comme les infarctus lobulaires autochtones qui se constituent dans certaines broncho-pneumonies aiguës[1].

Et Zografidi[2] a dernièrement montré, pour la paraplégie par décompression des plongeurs, que si des embolies gazeuses déterminent dans la moelle des foyers ischémiques ou hémorragiques, la gravité du pronostic est en réalité due au développement secondaire d'une myélite typique, avec fièvre, due à l'intervention de toxi-infections banales, d'origine gastro-intestinale surtout.

On sait qu'à la suite de l'introduction en neuropathologie de la doctrine de l'obstruction vasculaire dans la pathogénie du ramollissement, la notion de l'inflammation cérébrale avait été relativement délaissée. Or, ce qui fut démontré pour la moelle, à savoir la possibilité de réagir sous la forme du ramollissement à la fois dégénératif et inflammatoire, a été également observé en ce qui concerne les différents segments de l'encéphale. H. Claude a provoqué expérimentalement des lésions inflammatoires du bulbe et de la protu-

1. Voir le récent article de Médéa, Hématomyélie et myélite. (*L'Encéphale*, 10 mai 1909.)
2. Zografidi, La paraplégie par décompression des plongeurs. (*Revue de médecine*, 1908.)

bérance, analogues aux processus myélitiques. D'autre part, les relations étiologiques et l'association fréquente des myélites et des manifestations aiguës des segments inférieurs de l'encéphale, ont permis d'assimiler ces processus identiques à localisation différente, et de décrire, par analogie, sous le nom de poliomyélite bulbaire, de polioencéphalite aiguë supérieure, les ramollissements inflammatoires, à type plus ou moins hémorragique, du bulbe, de la protubérance et des pédoncules cérébraux.

Les encéphalites aiguës des hémisphères furent plus tardivement connues. C'est pourquoi nous les étudierons spécialement dans un chapitre suivant. Qu'il suffise donc de rappeler que les expériences de Dopter et Oberthür, de Chartier, faites au laboratoire de la Clinique de la Salpêtrière, démontrent expérimentalement et cliniquement l'existence, dans l'encéphale, de processus non suppurés, à la fois inflammatoires et dégénératifs, à réaction vasculaire, interstitielle et parenchymateuse, survenant à titre de complication des grandes pyrexies, ou se constituant parfois sous l'aspect d'une manifestation toxi-infectieuse primitive.

La similitude des lésions toxiques, par poisons exogènes, et des altérations d'origine toxi-infectieuse existe d'ailleurs pour l'encéphale comme pour la moelle. Pour ne citer actuellement que l'alcoolisme, il paraît certain que ce poison peut être, comme l'avait vu Wernicke, la cause principale et suffisante des mésencéphalites, en particulier. Et pour ne parler que des travaux les plus récents, Mosny et Malloizel[1] ont dernièrement étudié les méningo-encéphalites aiguës ou subaiguës de l'intoxication saturnine, éclairant d'un jour nouveau des accidents tels que l'épilepsie, et divers syndromes méningés d'origine purement toxique, dont le substratum anatomique était encore mal déterminé.

Ainsi, des intoxications et des toxi-infections aiguës, d'origine multiple, peuvent engendrer sur toute la hauteur de l'axe cérébro-spinal des processus inflammatoires analogues, tantôt localisés à l'un ou l'autre de ses segments, tantôt simultanément étendus à l'encéphale et à la moelle, et atteignant, dans un rapport variable, l'axe nerveux et ses enveloppes. Compliquant en général les maladies infectieuses ou les intoxications graves, ces manifestations aiguës peuvent, dans un certain nombre de cas, se présenter sous la forme d'un processus morbide infectieux, autonome et spécifique, épidémique même, auquel on peut donner le nom synthétique d' « encéphalo-myélite aiguë », ou de méningo-encéphalo-myélite. Considérée pendant un certain temps comme une rareté, cette infection généralisée des centres nerveux est apparue depuis

1. Mosny et Malloizel. Les méningo-encéphalites d'origine saturnine. (*Revue de médecine*, 1907.)

quelques années, surtout dans les pays scandinaves et aux États-Unis, sous une forme épidémique particulièrement grave ; elle menace actuellement la France, et Netter, en particulier, en a observé déjà un certain nombre de cas.

Ce rôle progressivement grandissant que prend l'inflammation, déterminée par des produits toxiques ou toxi-infectieux, dans la pathogénie des maladies du système nerveux s'étend encore à la genèse des affections chroniques. Nombre de manifestations chroniques, dont l'origine était mal élucidée, ou dont le substratum anatomique était jusqu'alors rapporté, soit à des modifications nutritives, soit à des processus de sclérose névroglique envisagés sous la forme de dystrophies constitutionnelles, doivent actuellement rentrer dans le cadre général des inflammations chroniques.

De même, l'influence des intoxications diverses a pris aujourd'hui une importance primordiale dans la genèse des lésions dites « séniles » du système nerveux. Comme l'a montré Léri dans son rapport au congrès de Lille (1906) sur le « cerveau sénile », la vieillesse n'apparaît plus comme étant la condition nécessaire et suffisante des encéphalopathies qu'on observe chez les individus d'âge plus ou moins avancé : le rapport est, en effet, très variable entre l'âge du sujet et le développement de ces lésions. D'une part, l'artério-sclérose cérébrale participe de l'étiologie générale des artérites ; c'est-à-dire qu'elle est justement considérée comme l'aboutissant d'un processus inflammatoire des vaisseaux, par intoxication chronique. D'autre part, cette notion tend à s'affirmer que les lésions diffuses de l'encéphalopathie sénile ne peuvent pas être uniquement rapportées à un processus de dystrophie résultant directement des modifications vasculaires, mais encore à un processus de dégénération cellulaire et de sclérose névroglique à évolution indépendante. On constate, en effet, que s'il existe dans l'encéphalopathie sénile des lésions scléreuses localisées, dont la topographie est en relation directe avec la distribution vasculaire (scléroses périvasculaires déterminées, soit par la propagation centrifuge du processus inflammatoire vasculaire et périvasculaire, soit par une dystrophie des éléments nerveux et par une irritation névroglique en rapport avec les modifications circulatoires), par contre, les lésions diffuses des éléments nerveux et de la névroglie n'offrent, dans leur topographie, aucun parallélisme avec la distribution des lésions vasculaires. Des constatations analogues ressortent de l'étude de Lejonne et J. Lhermitte[1] sur les paraplégies myélopathiques des vieillards. Si les lésions chroniques des vaisseaux de la moelle jouent un rôle dans la production des scléroses périvasculaires, elles sont insuffisantes à expliquer l'origine des scléroses para-

1. Lejonne et Lhermitte. Les paraplégies des vieillards. (*L'Encéphale*, 1907.) — Lhermitte (*Thèse de Paris*, 1908.) Travail de la Clinique de la Salpêtrière.

vasculaires, et il faut admettre l'existence d'un facteur surajouté, dont l'essence est inconnue, mais dont la nature est vraisemblablement toxique et analogue à celles des substances retenues par l'organisme des cachectiques. De fait, ces lésions médullaires se présentent parfois sous la forme de scléroses combinées, qui se rapprochent par plusieurs traits des scléroses combinées de l'âge adulte, et en particulier des lésions de la moelle dans les cachexies décrites par Putnam et Taylor.

La sclérose en plaques, qui est une des affections du système nerveux dont la pathogénie, et l'anatomie pathologique même, ont suscité les plus vives controverses, paraît encore devoir rentrer, du moins pour l'une de ses formes, dans le groupe des inflammations chroniques de l'axe cérébro-spinal. Depuis longtemps, Marie a fait remarquer le rôle important que prenaient les infections dans l'étiologie de cette maladie; Oppenheim a insisté sur celui des intoxications; H. Claude a déterminé chez les chiens des foyers de myélite subaiguë très analogues aux lésions de la sclérose en plaques. La question qui reste en litige est de savoir par quel procédé ces différentes causes peuvent provoquer le processus, et quel est le point de départ de celui ci. Or, depuis quelques années, un certain nombre d'autopsies ont montré, dans des cas typiques de cette affection, l'existence de lésions vasculaires et méningées, laissant à penser que, dans ces cas, la sclérose en plaques peut être considérée comme une encéphalo-myélite progressive subaiguë. Enfin, récemment, un important travail de MM. Lejonne et Lhermitte[1] a montré que la plaque de sclérose la plus légitime, dans laquelle on ne trouve plus qu'une prolifération névroglique, sans phénomène inflammatoire appréciable, a pour origine, tout au moins dans l'unanimité des cas qu'ils ont étudiés, une irritation à point de départ vasculaire, qui détermine successivement une infiltration embryonnaire périvasculaire, la destruction des gaines de myéline avec afflux de corps granuleux, et une intense végétation des éléments névrogliques, qui finalement peut persister seule, comme reliquat de l'inflammation antécédente.

Il faut encore rappeler que la pathogénie inflammatoire s'est étendue avec Leyden, Hallopeau, Jeoffroy et Achard à certaines formes de syringomyélie. En dehors même de la forme pachyméningitique, considérée comme une myélite à type spécial, spécifique au sens histologique du mot par Philippe et Oberthür, l'existence de lésions de périépendymite et d'altérations vasculaires, avec ou sans lésions méningées, ont permis de considérer la syringomyélie comme pouvant être l'aboutissant d'une inflammation. Son point de départ

1. Lejonne et Lhermitte. Nature inflammatoire de certaines scléroses en plaques. (*L'Encéphale*, 10 mars 1909.) Travail de la Clinique de la Salpêtrière.

est sans doute variable, et son origine souvent inconnue. Sans prendre ici parti dans le débat de sa pathogénie, je dois rappeler que la thèse de Guillain a mis en relief certaines de ses conditions étiologiques, dont on a pu conclure à la nature inflammatoire d'une certaine catégorie de syringomyélies. Ses observations anatomiques et expérimentales, s'ajoutant à celles de Marinesco, d'Eulenbourg, de Mies, ont montré comment des agents infectieux ou toxi-infectieux peuvent remonter, en suivant les espaces lymphatiques, de la terminaison des nerfs jusqu'à leur origine dans la moelle, et comment ils peuvent ainsi déterminer un processus inflammatoire dont l'aboutissant serait la cavité syringomyélique.

D'autre part, l'anatomie pathologique a déjà fortement élucidé le problème pathogénique des scléroses systématisées de la moelle. Sans parler du tabes, dont l'origine infectieuse ne fait plus de doute, les scléroses combinées pseudo-systématisées, apparaissent, soit comme le résultat de processus toxiques primitivement localisés sur la moelle (anémie pernicieuse, pellagre, etc.), soit sous la dépendance de lésions primitives des vaisseaux ou des méninges, également causés par des infections ou des intoxications diverses.

Il est bon de rappeler que cette forme de sclérose à type systématisé de la moelle, autrefois individualisée sous le nom de tabes dorsal spasmodique de l'adulte, et considérée comme une maladie autonome, résultat d'un trouble d'évolution du système nerveux, n'est plus considérée aujourd'hui que comme un syndrome physio-pathologique, dont la sclérose en plaques et les divers types de myélite spécifique sont les substratums les plus fréquents.

De même, a-t-on pu se rendre compte qu'un certain nombre d'observations d'atrophie musculaire spinale, à type Aran-Duchenne, en dehors même des cas où ce syndrome se rapporte à la syringomyélie, à la pachyméningite cervicale, à la sclérose latérale amyotrophique, doivent être rangées en dehors du cadre de la poliomyélite antérieure chronique et primitive, considérée comme une affection dégénérative et primitive. J'ai, en effet, constaté anatomiquement ce que Fournier avait déjà signalé : à savoir la possibilité, pour certaines méningo-myélites syphilitiques, de se manifester sous la forme de ce syndrome d'atrophie progressive, et des observations analogues ont été publiées depuis.

Pour le cerveau comme pour la moelle, le rôle des processus inflammatoires de l'encéphale et des méninges s'est hautement affirmé dans le développement des diverses manifestations chroniques [1]. La sclérose cérébrale

1. Au sujet de la constitution des lésions de pseudo-porencéphalie, voir la question des méningites séreuses circonscrites, avec encéphalites sous-jacentes. — Raymond et Claude, La méningite séreuse circonscrite de la corticalité cérébrale. (*Semaine médicale*, 8 décembre 1909.)

atrophique, la plupart des lésions de porencéphalie, et certaines formes anatomiques de la sclérose hypertrophique, apparaissent nettement comme les reliquats d'encéphalites de l'enfance ou de la vie intra-utérine. La pathologie des séquelles des méningo-encéphalites est encore toute récente, puisqu'en 1901 M. Chauffard portait, devant la Société médicale des hôpitaux, cette question des altérations consécutives aux méningites aiguës. M. Courtellemont y a répondu depuis en étudiant les troubles moteurs, sensitivo-sensoriels et mentaux, qu'elles peuvent provoquer, et qui affectent des formes différentes suivant l'âge auquel elles apparaissent. A côté de la méningo-encéphalite diffuse de la paralysie générale, dont l'origine toxi-infectieuse ne fait plus aucun doute, quel que soit le jour sous lequel on la regarde, ont pris place les méningo-encéphalites subaiguës d'origine tuberculeuse (Klippel), et les méningo-encéphalites chroniques d'ordre toxique, comme celles de l'alcoolisme et du saturnisme. Les méningites avec sclérose cérébrale superficielle sous-jacente, lésions chroniques secondaires à un processus aigu de l'enfance ou de la vie intra-utérine, ou lésions chroniques primitives à évolution insidieuse, et sans doute encore déterminées par différentes intoxications, peuvent être considérées comme étant le substratum le plus fréquent de l'épilepsie, de l'imbécillité, de l'idiotie.

Enfin, dans le domaine de l'aliénation mentale, la notion de l'inflammation aiguë ou chronique tend à s'établir, comme origine d'un certain nombre de démences et de certaines psychopathies, envisagées jusqu'ici comme de pures vésanies.

Le cadre des psychoses organiques s'est progressivement étendu, et nous sommes déjà loin de l'époque (1897) où Alzheimer pouvait écrire : « Celui qui, de nos jours, voudrait décrire l'anatomie pathologique des psychoses, n'aurait plus grand'chose à dire lorsqu'il aurait traité de la paralysie générale, de la démence sénile, des diverses affections cérébrales en foyer, de l'idiotie et de l'imbécillité[1]. » Actuellement, la syphilis cérébrale, les méningo-encéphalites subaiguës ou chroniques et les encéphalopathies diffuses, infectieuses, toxiques, traumatiques, sont les substratums anatomiques de la plupart des délires aigus et subaigus. La pathologie de certaines épilepsies et de certaines confusions mentales chroniques, aboutissant à la démence, s'est peu à peu accrue de connaissances anatomo-pathologiques et de notions pathogéniques, qui ont affirmé le rôle des agents toxi-infectieux, infectieux, ou toxiques, dans leur production. Le nombre des anciennes psychoses fonctionnelles s'est donc progressivement amoindri ; même l'étude anatomo-pathologique de ces anciennes « vésanies » a montré l'existence dans

1. Ladame. Histologie pathologique des maladies mentales. (*L'Encéphale*, février 1909.)

un grand nombre d'entre elles d'altérations chroniques. Et la division ancienne qui séparait les psychoses fonctionnelles des psychoses organiques mérite d'être aujourd'hui remplacée par la classification, sans doute provisoire, qui range dans un groupe les psychoses et les démences avec lésions parenchymateuses, c'est-à-dire avec altérations du tissu neuro-épithélial (neurones et névroglie), et, dans un autre groupe, les maladies mentales avec réaction conjonctivo-vasculaire ou interstitielle, jointe aux altérations secondaires ou simultanées du tissu neuro-épithélial.

Mais existe-t-il entre les deux groupes une différence bien nette? Tout porte à croire le contraire. Pour ne prendre qu'une affection, la démence précoce, il apparaît nettement, de certaines observations anatomiques récentes (Klippel et Lhermitte, Claude et Rose, etc.), que chez un nombre assez considérable des malades atteints de ce syndrome démentiel, le point de départ de l'affection a été dans un processus aigu ou subaigu, vasculo-conjonctif et dégénératif à la fois, et d'origine toxi-infectieuse, ce que Régis avait déjà bien remarqué en lui donnant le nom de confusion mentale chronique. Chez d'autres, par contre, les lésions se limitent strictement aux cellules nerveuses et à la névroglie. Mais comme le montrent Klippel et Lhermitte, il ne faudrait pas se baser sur ces distinctions histologiques pour affirmer une différence essentielle dans la nature de ces deux groupes d'affections; cette réaction diverse du tissu nerveux peut simplement tenir à la manière, brutale et rapide, ou au contraire discrète et prolongée, avec laquelle ont agi les agents toxiques ou infectieux. Pour prendre un exemple, la tuberculose peut produire, dans certains cas, une méningo-encéphalite diffuse pseudo-paralytique (Klippel); dans d'autres, une encéphalite à type à la fois dégénératif et hyperplasique, aboutissant à un syndrome confusionnel chronique (Claude et Rose); dans d'autres enfin, selon toutes probabilités, des lésions neuro-épithéliales typiques, de la démence précoce. Évidemment, des altérations localisées des éléments nerveux, et déterminées par une intoxication assez discrète pour ne pas produire d'altérations vasculo-conjonctives, indiquent la fragilité constitutionnelle, la prédisposition, congénitale ou précédemment acquise, de ces éléments nerveux; cependant, le processus est d'origine toxique. Des faits de ce genre, en grand nombre, établissant ainsi la transition entre des groupes d'affections, apparemment séparées d'une façon tranchée, sont de nature à montrer le rôle des intoxications, des infections, dans la pathogénie des psychoses neuro-épithéliales elles-mêmes.

∴

On voit par ces quelques faits, quelle a été, depuis ces dernières années,

l'évolution générale de la notion de l'inflammation, considérée dans son sens le plus large, dans la genèse des maladies du système nerveux. Ces exemples, pris à dessein dans toute la pathologie de l'axe cérébro-spinal, montrent que les manifestations cliniques et anatomiques produites par les divers agents toxiques et toxi-infectieux n'ont rien de spécifique. L'intensité de l'intoxication, le mode et la rapidité d'introduction du poison dans le tissu nerveux, ont un rôle plus important, dans la création de telle ou telle forme de réaction du système nerveux, que la nature même de l'agent pathogène. Aussi, l'aspect général de ces processus toxiques et toxi-infectieux peut-il être rapidement examiné dans son ensemble.

Il faut tout d'abord bien spécifier que nous entendons ici le terme d'inflammation selon la définition plus haut citée ; c'est-à-dire, comme « le processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à une substance diffusible ». Actuellement, il est en effet impossible, en se plaçant au point de vue pathogénique, de séparer l'inflammation de Metchnikoff, avec réaction phagocytaire, de la dégénération simple des éléments de ce parenchyme.

Selon l'intensité de l'agent toxique, selon qu'il agit lentement ou rapidement, selon les prédispositions antérieures de l'organisme, selon que le processus aboutit à la terminaison fatale ou à la guérison, les lésions déterminées prennent une formule variable, suivant que la défense de l'organisme aura mis ou non en jeu la réaction du tissu de soutien et du tissu vasculo-conjonctif. De la sorte, le même agent peut déterminer, et des lésions purement dégénératives, et des lésions inflammatoires aiguës, dont l'aboutissant est la nécrose ou la sclérose, et des lésions chroniques de dégénérescence cellulaire et de sclérose névroglique et vasculo-conjonctive. Des processus différents peuvent d'ailleurs s'observer simultanément en des régions diverses de l'axe cérébro-spinal.

D'un autre côté, les différences que l'on observe entre les diverses formes histologiques des processus toxi-infectieux tiennent à la variabilité de la répartition des lésions, suivant l'affinité de chaque agent toxique ou toxi-infectieux pour tel système histologique, et suivant les prédispositions antérieures des parties constitutionnelles du tissu. C'est ainsi que les toxines du botulisme et du tétanos ont une spécificité marquée pour les cellules ganglionnaires, que le charbon a des tendances hémorragipares, et que la syphilis a une affinité particulière pour les tissus vasculaires.

Est-il donc nécessaire de séparer, au point de vue de la pathologie générale, ces différents processus toxi-infectieux ou toxiques, les uns directement parenchymateux, les autres primitivement vasculo-interstitiels ?

D'une façon générale, la distinction capitale qu'on établissait autrefois,

pour les processus des différents tissus de l'organisme, entre les altérations parenchymateuses et les lésions interstitielles, a été considérablement réduite d'importance. Il est reconnu que les réactions déterminées dans un organe, par les toxi-infections, s'étendent toujours primitivement ou secondairement aux divers systèmes histologiques composants; et il y a simplement lieu de remarquer que les altérations peuvent prédominer sur l'élément noble ou atteindre particulièrement l'élément conjonctivo-vasculaire.

Or, cette notion générale de la distribution diffuse des altérations toxiques et toxi-infectieuses tend également à s'établir de plus en plus, en ce qui concerne le système nerveux central. Des processus aigus, considérés autrefois comme systématisés dans un groupe d'éléments cellulaires, telles la poliomyélite antérieure, et son analogue la polioencéphalite de Strümpell, ont été reconnus depuis comme étant des inflammations diffuses de la moelle ou de l'encéphale, pseudo-systématisées en raison de l'affinité de l'agent pathogène pour tel système de distribution vasculaire. Les processus scléreux chroniques d'origine inflammatoire atteignent toujours simultanément l'élément conjonctivo-vasculaire et l'élément névroglique; et ce caractère de diffusion permet de les différencier de la prolifération névroglique des maladies héréditaires et constitutionnelles, et en particulier des maladies familiales, qui apparaît comme une dégénération trophique secondaire, et non comme la réaction primitive du tissu nerveux envers un agent morbide.

Toutefois, si la réaction du tissu nerveux vis-à-vis des différents toxiques produit des altérations diffuses, la prédominance des lésions sur tel ou tel système explique suffisamment la variabilité des manifestations cliniques et de l'évolution des maladies nerveuses organiques.

Dans le domaine des affections chroniques, les types histologiques sont plus manifestement tranchés :

Tantôt le processus atteint, pour ainsi dire d'une manière égale et simultanément, les divers éléments du parenchyme nerveux (cellules et fibres nerveuses, névroglie), le système conjonctivo-vasculaire et les méninges : comme type, la méningo-encéphalite chronique diffuse.

Tantôt il consiste surtout en une prolifération intense de la névroglie, comme dans la sclérose en plaques, qui peut être considérée comme le type de cette altération, ou encore comme dans certaines scléroses encéphaliques à évolution lente.

Tantôt, enfin, prédominent les altérations vasculaires, primitives, qui peuvent ensuite déterminer des lésions d'inflammation chronique périvasculaire, par propagation centrifuge du processus au tissu nerveux périphérique, ainsi qu'on l'observe dans la plupart des encéphalopathies et des myélopathies séniles.

Dans le domaine des processus aigus, existe la même diversité de types; mais leurs différences histologiques sont souvent moins accusées :

Lésions chromatolytiques simples de la cellule nerveuse et de ses prolongements.

Mêmes altérations chromatolytiques des cellules et des fibres nerveuses, associées à une infiltration du tissu nerveux par de petites cellules rondes, d'origine vraisemblablement multiple (éléments névrogliques en voie de multiplication, lymphocytes, polynucléaires, cellules vasculo-conjonctives), entourant les cellules nerveuses et déterminant un processus neurophagique : c'est la réaction diapédétique.

Processus aigus constitués par de graves lésions dégénératives des cellules et des tubes nerveux, une infiltration plus ou moins abondante de cellules rondes, un élargissement des mailles de la névroglie par l'œdème inflammatoire, des altérations vasculaires artérielles et veineuses déterminant fréquemment des thromboses, des hémorragies interstitielles et périvasculaires. L'association de ces lésions dégénératives, inflammatoires, hémorragiques, est la règle; mais selon la prédominance de l'une d'elles, dans la moelle comme dans le cerveau, on peut décrire des formes histologiques différentes.

Enfin, processus inflammatoires subaigus, dont le type hyperplastique, dans l'encéphale, a été décrit en 1868 par Hayem, et dans lequel s'ajoutent, aux altérations cellulaires dégénératives, des épaississements vasculaires et la présence d'amas de cellules de néoformation.

Telles sont donc, envisagées dans leur ensemble et dans leurs rapports communs, les différentes réactions histologiques du tissu nerveux vis-à-vis des agents toxiques et toxi-infectieux. Nous étudierons d'une façon spéciale, les processus qu'elles déterminent dans l'encéphale; et, à titre d'exemple, nous décrirons certaines des manifestations cérébrales produites, soit par des toxines microbiennes, soit par des toxines endogènes, soit par des poisons exogènes. L'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative, l'encéphalopathie urémique, la psychose polynévritique de Korsakoff nous fourniront des types de description, ayant chacun leurs particularités, mais dont les relations nous fourniront la preuve de ce que nous avons essayé de montrer : à savoir l'unité des réactions morbides de l'axe cérébro-spinal vis-à-vis des toxi-infections et des intoxications diverses.

CHAPITRE II

L'ENCÉPHALITE AIGUË ET SUBAIGUË

HÉMORRAGIQUE, DIAPÉDÉTIQUE ET DÉGÉNÉRATIVE D'ORIGINE TOXI-INFECTIEUSE

SOMMAIRE

Introduction. — Le terme d'inflammation devant être pris, pour l'encéphale comme pour la moelle, dans sa plus large acception, la dénomination d'encéphalite peut s'appliquer à toutes les formes d'altération cérébrale vis-à-vis des poisons de toute nature.

Cependant, une division anatomo-clinique s'impose entre les *encéphalites suppurées* ou abcès de l'encéphale, les *encéphalites aiguës ou subaiguës avec lésions vasculaires et dégénératives* (encéphalite hémorragique des Allemands), et les *encéphalites aiguës ou subaiguës diffuses dégénératives sans lésions vasculo-interstitielles.*

Historique. — Période de confusion entre les processus encéphaliques. Avec la doctrine de l'inflammation, l'encéphalite apparaît comme la cause univoque de tous les ramollissements cérébraux. Période de réaction sous l'influence de la doctrine de Virchow. Période récente depuis la thèse d'Hayem, 1866 : l'encéphalite non suppurée, hémorragique et dégénérative, est d'abord décrite chez les enfants, par Strümpell et Marie, puis chez les adultes, par Strümpell et Leichtenstein. Depuis 1890, nombreux travaux, en Allemagne, plus tard en France, établissant la description des diverses formes d'encéphalite des hémisphères, à côté des polioencéphalites, inférieure et supérieure de Wernicke.

Etiologie. Pathogénie. Causes prédisposantes — L'enfance est plus exposée que l'âge adulte ; influence des traumatismes physiques et des chocs moraux. Rôle important des intoxications chroniques, exogènes et endogènes. Des intoxications non microbiennes peuvent déterminer à elles seules des processus d'encéphalite aiguë ou subaiguë.

Causes efficientes. — Les grandes maladies infectieuses : influenza, fièvres éruptives, typhoïde, rhumatisme, malaria, trypanosomiase, etc. Les infections viscérales : endocardites, broncho-pneumonies, infections gastro-intestinales des enfants. La tuberculose. La méningite épidémique. L'encéphalite aiguë peut encore apparaître comme une affection primitive. L'encéphalo-myélite épidémique s'associe fréquemment aux épidémies de méningite cérébro-spinale ; elle paraît être en recrudescence, depuis quelques années, dans les pays scandinaves, dans l'Angleterre et l'Allemagne, principalement. Cette encéphalo-myélite à forme épidémique peut sans doute être déterminée par des agents différents ; il faut la distinguer de la polio-myélite infantile.

Pathogénie. — La recherche des micro-organismes dans les foyers d'encéphalite a presque toujours donné des résultats négatifs. Il est donc permis de penser que l'encéphalite hémorragique dégénérative est un processus d'origine toxi-infectieuse ou toxique. Études expérimentales ayant pour but de démontrer que les toxines microbiennes peuvent déterminer dans le tissu cérébral non seulement des altérations dégénératives, mais encore des lésions inflammatoires. (Hayem, Ziegler et Coën, Philippe et Oberthür, Dopter, Chartier, etc.). Elles montrent que l'encéphalite aiguë dégénérative, hémorragique, et subaiguë hyperplastique, peuvent être indistinctement provoquées par l'introduction d'agents irritants, et de cultures microbiennes vivantes ou filtrées. L'encéphalite aiguë ou subaiguë peut donc être d'origine toxémique.

Anatomie pathologique. — Deux observations d'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative survenue chez des adultes, au cours d'une tuberculose miliaire confluente chez le premier, et d'une broncho-pneumonie aiguë chez le second. Ces encéphalites sont du type classique; le premier cas montre un aspect particulier du processus inflammatoire, le type œdémateux.

Étude macroscopique. — Les lésions des hémisphères : circonscrites ou diffuses. Multiplicité des foyers. Lésions du cervelet. Association de l'encéphalite des hémisphères avec la polioencéphalite supérieure ou inférieure, avec la myélite; l'encéphalo-myélite aiguë diffuse.

Coexistence de lésions des nerfs périphériques, de névrites optiques (neuro-myélite optique aiguë), avec l'encéphalite. Thromboses des sinus et des veines superficielles. Méningo-encéphalites aiguës et subaiguës.

Étude histologique. Description analytique. — Lésions vasculaires et périvasculaires. Hémorragies. Œdème. — Lésions du tissu nerveux. Zone de ramollissement : désagrégation cellulaire; corps granuleux; corpuscules myéliniques et amyloïdes. Zone d'inflammation : réaction phagocytaire hématogène, à polynucléaires surtout; réaction histiogène, ou des éléments fixes du mésoderme, fibroblastes, cellules rondes, polyblastes, cellules plasmatiques de Unna, cellules épithélioïdes de Friedmann ; réaction gliogène ou des éléments névrogliques. Évolution de ces éléments vers le corps granuleux, en vue de l'élimination, ou vers la prolifération néoformative, en vue de la réparation. Altérations des cellules nerveuses et des fibres nerveuses, au niveau du foyer ramolli et à distance. Zone d'altérations minima.

Évolution générale du processus inflammatoire. — Les altérations destructives; leur double origine : action directe de l'agent toxi-infectieux, oblitérations vasculaires, veineuses surtout. Les encéphalites dégénératives.

Le processus d'élimination phagocytaire; la succession des trois ordres de réaction : réaction diapédétique, prolifération des éléments mésodermiques fixes, prolifération névroglique. Ces trois modes de réaction s'associent toujours; mais l'un ou l'autre prédomine, suivant la manière d'être du processus d'inflammation.

Le processus de réparation. La névroglie prend ici le rôle le plus important. Aboutissant du processus de cicatrisation aux scléroses atrophiques et hypertrophiques de l'enfance, aux scléroses en foyers disséminés et pseudo-systématisées des adultes. Pseudo-porencéphalie et méningite séreuse circonscrite. L'encéphalo-myélite disséminée peut-elle aboutir à la sclérose en plaques?

Formes histologiques de l'encéphalite aiguë. — Forme œdémateuse. Forme diapédétique, type d'inflammation atténuée, établissant la transition avec les types d'encéphalite diffuse surtout dégénérative, que l'on observe dans les délires aigus, les chorées graves, etc. Forme hyperplastique, subaiguë d'emblée. Encéphalites tuberculeuses, ne différant pas du type général.

Les méningo-encéphalites. — Les ramollissements sous-jacents ou à distance de la méningite sont, pour la plupart, des ramollissements inflammatoires et non pas simplement ischémiques; d'ailleurs, l'encéphalite sous-méningitique peut n'être pas nécrosante, mais seulement diapédétique et proliférante.

La question de savoir quel est, des deux processus méningé et encéphalique, celui qui est initial, est de moindre intérêt. Importance que prennent souvent, par la suite, des lésions encephaliques sous-méningées ayant passé inaperçues lors des accidents aigus.

Diagnostic histologique de l'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative avec l'abcès du cerveau. — Différences dans les caractères anatomiques et histologiques. Il existe des faits de transition; mais une distinction clinique doit cependant être établie entre ces deux formes d'inflammation.

Diagnostic anatomique entre l'encéphalite aiguë et le ramollissement ischémique. — Nombreux points de ressemblance; mêmes réactions générales de diapédèse et de prolifération mésodermique et névroglique; en effet, l'oblitération vasculaire est une des causes principales du ramollissement dans l'encéphalite. Caractères différentiels : les altérations veineuses et périveineuses, les nodules miliaires de diapédèse polynucléaire, les plasmazellen caractérisent l'encéphalite; mais, de plus il existe, dans l'encéphalite, des lésions inflammatoires sans thromboses et sans ramollissement, et presque toujours sont associées des altérations inflammatoires diffuses des méninges et des vaisseaux.

Symptômes. Évolution. Formes cliniques. — L'encéphalite bulbo-protubérantielle et du mésencéphale ont une physionomie particulière. La cérébellite aiguë peut exister à l'état isolé; généralement, elle est associée à l'encéphalite des hémisphères ou aux polioencéphalites inférieure ou supérieure.

L'encéphalite aiguë des enfants. — Modes de début : convulsions éclamptiques généralisées, ou phénomènes convulsifs localisés. Phénomènes généraux. Début apoplectiforme. Début torpide.

Période d'état. Torpeur. Phénomènes convulsifs et contractures. Phénomènes généraux. Paralysies. Évolution fatale rapide, ou marche vers la guérison. Syndromes paréto-ataxiques de la période de croissance. Les reliquats.

L'encéphalite aiguë des adultes. — Grande variabilité dans ses symptômes et dans sa marche. Modes de début : par des phénomènes d'infection générale; par des phénomènes cérébraux, d'excitation générale, ou d'irritation des zones motrices. Début prodromique, par de la torpeur, des accès de congestion cérébrale, de la confusion mentale.

Période d'état. Phénomènes généraux. Torpeur. Coma. Phénomènes en foyer, paralytiques et convulsifs.

Évolution souvent fatale, dans le coma; et parfois foudroyante. Rechutes, récidives. Reliquats : soit phénomènes paralytiques en foyer, soit manifestations diffuses rappelant quelquefois de très près la sclérose en plaques ou la démence paralytique.

Forme apoplectique. Encéphalites à forme de confusion mentale.

Formes complexes. — Association de l'encéphalite des hémisphères avec les polioencéphalites et la poliomyélite.

La polioencéphalomyélite de l'adulte. La méningo-encéphalomyélite épidémique ou sporadique; évolue surtout chez les enfants; on lui a parfois donné à tort le nom de poliomyélite aiguë épidémique. L'ataxie aiguë cérébrale prend place à côté des autres formes d'ataxie aiguë, d'origine périphérique, d'origine cérébelleuse, ou par encéphalomyélite disséminée.

Diagnostic. — Difficulté du diagnostic, chez l'enfant surtout, sujet aux réactions nerveuses banales, sous l'influence de causes diverses. Diagnostic avec les méningites, bactériennes et tuberculeuse, la thrombose des sinus, l'hémorragie méningée, la poliomyélite, l'hémorragie cérébrale, le ramollissement ischémique.

Diagnostic différentiel de l'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative et : 1° de l'abcès du cerveau; 2° de l'encéphalite diffuse dégénérative, sans réaction vasculo-interstitielle ?

Introduction

Dans l'étude générale, qui précède, des réactions du système nerveux central vis-à vis des intoxications et des toxi-infections, on a pu voir que les différents processus, parenchymateux, interstitiels, vasculo-conjonctifs ne se présentaient qu'exceptionnellement sous la forme d'entités anatomiques isolées, mais s'associaient, pour ainsi dire toujours, suivant des proportions éminemment variables. On a également remarqué que le même agent toxique ou toxi-infectieux pouvait déterminer des altérations dégénératives ou des lésions inflammatoires, les premières s'étendant de la chromatolyse légère des éléments nobles à la nécrose totale du parenchyme, les secondes variant, suivant l'intensité de la réaction névroglique et vasculo-conjonctive et de la diapédèse leucocytaire, pour s'orienter soit vers les formes d'inflammation hémorragique ou œdémateuse, soit enfin vers le type hyperplastique.

Si l'on voulait s'en tenir à la définition de l'inflammation suivant Metchnikoff, à savoir qu' « elle consiste en la réaction phagocytaire des éléments mésodermiques multipliés dans le tissu enflammé ou amenés par diapédèse », on devrait séparer complètement les deux modes réactionnels du tissu nerveux, le processus dégénératif et le processus de néoformation inflammatoire, et accorder seulement le nom d'*encéphalite* aux processus relevant du dernier de ces deux éléments. Or, d'une part, il existe une infinité de types de transition entre ces deux processus fondamentaux, d'ailleurs subordonnés aux mêmes facteurs étiologiques généraux ; d'autre part, dans les formes de réaction du tissu nerveux où les deux processus sont associés, les altérations parenchymateuses dégénératives paraissent être aussi primitives que les lésions interstitielles et diapédétiques.

On ne peut donc se baser sur l'absence ou la présence de la réaction phagocytaire et vasculo-interstitielle pour établir une séparation tranchée entre les différents processus de réaction cérébrale vis-à-vis des toxi-infections et des intoxications. Lésions inflammatoires et altérations dégénératives ne sont que des éléments abstraits d'un processus le plus souvent complexe, et non des types anatomiques de ce processus réactionnel.

D'ailleurs, si l'on prend le terme d'inflammation dans le sens plus général que lui donnent certains auteurs, en particulier Courmont, d'un « processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à une substance

soluble », la dénomination d'encéphalite peut s'appliquer à toutes les formes d'altérations cérébrales produites par des poisons de diverse nature, soit que l'encéphale réagisse par la prolifération de ses éléments fixes et par la diapédèse leucocytaire, soit que le parenchyme dégénère sans réagir.

Une telle définition étiologique et clinique a d'ailleurs l'avantage d'assimiler la pathologie des encéphalites aiguës à celle des myélites aiguës, dont une classification histologique plus scindée n'a pu être encore rationnellement établie.

Or, parmi ces types relativement nombreux de la réaction du tissu cérébral vis-à-vis des infections et intoxications, il faut néanmoins établir certaines divisions, du moins utiles en vue de leur description, si elles ne les séparent point dans leur essence. Sans doute, toute classification des encéphalites pourra paraître schématique, puisque leurs différentes formes ont des limites imprécises. Cependant, nous verrons qu'il existe certains *types anatomo-cliniques* principaux, présentant une certaine individualité nosographique, ils constitueront les bases de notre classification.

Tout d'abord, on sait que, pour la plupart des processus toxi-infectieux atteignant le système nerveux, l'axe cérébro-spinal et ses enveloppes participent presque toujours à la fois, chacun pour une part plus ou moins considérable ; au point de vue anatomique, la *méningo-encéphalite* se trouve donc être la règle. Toutefois, il est nécessaire, ainsi qu'on l'a toujours fait, de séparer les processus d'inflammation atteignant principalement soit l'encéphale, soit ses enveloppes, c'est-à-dire de distinguer les encéphalites des méningites, en réservant seulement le nom de méningo-encéphalites aux processus créant, dans l'une et l'autre des parties, des lésions de certaine importance.

Dans les encéphalites aiguës ou subaiguës considérées en elles-mêmes, une division clinique me paraît devoir s'imposer entre ces trois types principaux : les *encéphalites suppurées ou abcès de l'encéphale : les encéphalites aiguës ou subaiguës avec lésions vasculaires et dégénératives* (encéphalite aiguë hémorragique des auteurs allemands, encéphalite diapédétique, etc.), et les *encéphalites aiguës ou subaiguës diffuses, dégénératives, sans lésions vasculo-interstitielles et avec minimum de réaction phagocytaire.*

La description du second de ces types principaux d'encéphalite aiguë nous permettra ensuite d'étudier, tout à la fois, et les caractères distinctifs qui le séparent des deux autres, et les rapports communs qu'il contracte avec eux, et les formes de transition qui les rapprochent.

*
* *

Historique

Jusqu'à ces derniers temps, dans la plupart des ouvrages classiques, le chapitre des *processus inflammatoires et dégénératifs aigus et subaigus du cerveau* comportait seulement la description d'une des formes évolutives de ceux-ci, l'*encéphalite suppurée ou abcès du cerveau*. En contraste avec l'importance légitime qui lui est attribuée dans la pathologie du bulbe et de l'isthme de l'encéphale, l'encéphalite hémorragique des hémisphères était délaissée, ou incomplètement envisagée au chapitre des encéphalopathies chroniques de l'enfance.

C'est qu'en effet la question du ramollissement cérébral inflammatoire aigu, après avoir été si longtemps débattue, et après avoir subi les fluctuations des doctrines médicales, se présente sous un jour nouveau depuis une époque relativement récente. On sait que ce problème est vieux de près de cent ans. Sous l'influence de la doctrine de Broussais, Lallemand englobe sous le nom de « ramollissement » des lésions cérébrales de diverse nature, qu'il considère toutes comme des phlegmasies. Bouillaud, déjà plus précis, choisit, pour énoncer l'inflammation du cerveau, entre les termes de *cérébrite* et *d'encéphalite*, et adopte ce dernier. Dès lors, l'encéphalite tient une large place dans la pathologie nerveuse, et toutes les altérations de consistance de la matière cérébrale, même l'hémorragie, sont sans distinction attribuées à l'inflammation. De même, Durand-Fardel, en 1843, croit à l'origine inflammatoire du ramollissement sénile, bien qu'il ait le mérite d'entrevoir, dans le dernier chapitre de son ouvrage, consacré au ramollissement chez les enfants, l'affection que Strümpell et Marie devaient individualiser plus tard. Calmeil dans son *Traité des maladies inflammatoires du cerveau*, en 1859, confond encore des cas légitimes d'encéphalite aiguë et des ramollissements certainement ischémiques.

Des contemporains de Bouillaud, comme Andral, Cruveilhier, Rostan, avaient déjà fait cependant, sur la nature des ramollissements, certaines réserves justifiées. Abercrombie avait même établi un parallèle intéressant entre le ramollissement cérébral et la gangrène sénile, et Carswell, en 1835, affirmait que « pour distinguer le ramollissement par oblitération, du ramollissement par inflammation, il est seulement nécessaire de constater l'état morbide des artères ». Toutefois, malgré les observations apportées à l'appui de cette théorie, par des auteurs anglais et français surtout, la cause même de

la mortification du tissu nerveux, et celle de l'épanchement sanguin, consécutifs à l'oblitération artérielle, restèrent complètement inconnues jusqu'au mémoire de Virchow, « sur l'embolie », paru en 1847. Dès lors, la théorie du ramollissement cérébral, par oblitération artérielle progressive ou par embolie, fut définitivement établie. Elle fut ensuite développée en France par Proust, dans sa thèse d'agrégation de 1866, par Prévost et Cottard, qui en apportèrent la confirmation expérimentale, et par Charcot, dans ses remarquables leçons de la Salpêtrière. Le rôle de l'inflammation, dans les ramollissements cérébraux, fut alors réduit à la détermination de certaines lésions, qui se produisent secondairement à la périphérie des foyers nécrobiotiques.

Parmi les quelques auteurs qui, comme Rokitansky, revinrent cependant à l'encéphalite, Hayem fut le premier qui entreprit réellement son étude. Dans sa thèse de 1868 « *Sur les diverses formes d'encéphalite* », tout en reconnaissant que la plupart des ramollissements cérébraux sont d'origine thrombosique ou embolique, Hayem étudie l'histologie des processus inflammatoires du cerveau, détermine expérimentalement des foyers d'inflammation, et distingue « l'encéphalite aiguë suppurative enkystée » ou « non enkystée », et « l'encéphalite subaiguë hyperplastique ».

Ce travail n'eut d'ailleurs pas en France le retentissement qu'il méritait; et c'est surtout en Allemagne que la notion d'encéphalite s'étendit dès lors à un certain nombre de ramollissements cérébraux.

Huguenin, en 1874, entrevoit les causes et les différents modes d'évolution des encéphalites aiguës. Gayet, de Lyon, en 1875, Wernicke en 1881, décrivent, dans les régions du bulbe, de la protubérance et de l'isthme, des lésions analogues à celles des myélites aiguës. Ce dernier surtout constitue, sous le nom de *polioencéphalite supérieure aiguë hémorragique*, un cadre morbide bien caractérisé cliniquement, et produit par des lésions inflammatoires hémorragiques des régions du troisième ventricule et de l'aqueduc de Sylvius.

D'autre part, Vizioli, puis Strümpell attirent l'attention sur les analogies cliniques et étiologiques existant entre la paralysie cérébrale infantile et la paralysie spinale, et ce dernier décrit, au Congrès de Magdebourg, en 1884, sous le nom de *polioencéphalite aiguë des enfants*, l'inflammation de la substance grise du cortex. Dans une conférence, faite à Leipzig l'année suivante, il généralise même sa conception de l'inflammation du tissu nerveux, et tend à comprendre les encéphalites, les poliomyélites, les névrites même, dans le cadre d'une même maladie, spécifique ou provenant de germes assez rapprochés.

Toutefois, cette conception nouvelle n'était encore fondée sur aucune base anatomique; seules des ressemblances dans l'évolution clinique de ces

affections, et des considérations théoriques de pathologie générale, avaient permis à Strümpell d'édifier cette hypothèse.

Or, en 1885, en même temps que Strümpell et indépendamment de lui, Jendrassik et P. Marie écrivent un mémoire fondamental sur l'histologie pathologique des encéphalites chroniques de l'enfance; comme l'auteur allemand, ils émettent cette opinion que l'hémiplégie cérébrale infantile reconnaît, le plus souvent, une origine infectieuse. Ils remarquent également les similitudes cliniques qui la rapprochent de la paralysie spinale infantile; mais ils s'écartent des idées de Strümpell sur deux points où l'avenir leur a donné gain de cause. D'une part, ils ne considèrent pas l'inflammation du cortex, chez l'enfant, comme un processus de nature spécifique. D'autre part, ils montrent que la lésion de l'hémiplégie infantile n'est pas une polioencéphalite primitive, mais une inflammation en foyer, d'origine vasculaire, et nullement systématisée aux grandes cellules de l'écorce.

Mais ces travaux, comme, en France, ceux de Cottard, de Richardière, sur les scléroses cérébrales, n'envisagent encore l'encéphalite que dans le processus aigu initial des encéphalopathies de l'enfance; et ce n'est qu'en 1891, que Strümpell décrit une nouvelle forme d'encéphalite qu'il a pu étudier anatomiquement : *l'encéphalite idiopathique des adultes*. En 1892, Leichtenstein introduit dans la nosologie le nom d'*encéphalite aiguë hémorragique* et, comme Strümpell, il remarque la fréquence de son origine grippale.

Ce sont là les mémoires fondamentaux, auxquels ont succédé depuis, surtout en Allemagne, de nombreuses et importantes publications, que nous aurons l'occasion de citer au cours de cette étude; mais, actuellement encore, la question de l'encéphalite aiguë présente certaines obscurités, principalement en ce qui concerne la classification de ses variétés histologiques et son diagnostic histologique avec le ramollissement par infarctus.

Depuis plusieurs années, j'ai recueilli, avec mes collaborateurs, de nouveaux exemples de ramollissements à marche rapide, soit d'ordre ischémique, soit d'ordre inflammatoire, et je me suis attaché à établir leurs caractères distinctifs. A la Société de neurologie (séance de juin 1901), j'ai rapporté, avec mon ancien chef de laboratoire, le Dr Philippe, quatre faits cliniques d'encéphalite aiguë, observés chez de vieilles femmes de la Salpêtrière. Ces encéphalites avaient été groupées en deux types : *type aigu dégénératif ou hémorragique, type subaigu ou hyperplastique*. En 1904, je publiai avec le Dr Cestan deux faits anatomo-cliniques d'encéphalite aiguë primitive, ayant évolué chez des adultes ; et en 1905, j'esquissai le tableau clinique de cette encéphalite aiguë non suppurée, dans une leçon recueillie dans les *Archives de médecine des enfants*.

En m'appuyant sur des faits anatomo-cliniques, j'ai cherché, dans ces

travaux, à montrer qu'il existe une *encéphalite aiguë primitive, hémorragique et dégénérative*, que des liens rattachent à la méningite aiguë, et qui mérite une description spéciale, à côté de l'encéphalite suppurée ou abcès du cerveau.

*
* *

Étiologie. Pathogénie

Les cerveaux jeunes sont particulièrement exposés à une agression, violente ou légère, des toxi-infections ; et chez l'enfant, où elle s'observe le plus souvent, l'encéphalite apparaît comme le substratum anatomique de bien des cas, étiquetés jusqu'à ces dernières années « congestions cérébrales aiguës » et « convulsions fébriles », ou indistinctement classées dans le cadre des méningites. Enfin, chez l'adulte et le vieillard, elle est la cause d'un certain nombre de manifestations cérébrales, considérées comme des méningites, ou comme des troubles de simple oblitération vasculaire, d'ailleurs les lésions cérébrales préexistantes, par artério-sclérose surtout, constituent un point d'appel à l'encéphalite.

Les traumatismes craniens et cérébraux, sans parler même des plaies infectées, ont une influence indiscutable sur l'apparition de certaines encéphalites. On comprend toute l'importance de ce fait au point de vue médico-légal. Mais, comme toujours, le problème est une question d'espèces, et il peut être très difficile d'apprécier la valeur pathogénique du trauma. Toutefois, il faut bien dire que les traumatismes craniens ont beaucoup plus souvent comme conséquence la méningo-encéphalite, avec altérations superficielles du cerveau, que l'encéphalite proprement dite.

Les troubles psychiques d'ordre émotionnel, le surmenage intellectuel, ont paru quelquefois favoriser l'éclosion de l'affection. Chez l'enfant, l'hérédité nerveuse, les différentes hérédités morbides, sont des conditions prédisposantes de quelque importance. Chez l'adulte, il faut, dans la prédisposition, faire une grande part aux différentes intoxications : intoxications exogènes, et en premier lieu l'alcoolisme, puis le saturnisme chronique et le tabagisme ; intoxications endogènes, urémiques, diabétiques, gastro-intestinales, ou par insuffisance hépatique, et même surrénale (Klippel).

Mais une question se pose, de la plus haute importance, celle de savoir dans quelle mesure *ces intoxications* interviennent, pour la production des processus inflammatoires aigus du cerveau. D'une façon générale, les intoxications, telles que l'alcoolisme et le saturnisme, ne déterminent, dans les différents tissus de l'organisme, que des processus inflammatoires chroniques, dont la cirrhose de Laënnec et la néphrite scléreuse sont les types les plus

caractéristiques. Il en est de même pour l'encéphale et ses enveloppes, où les diverses intoxications précitées sont ordinairement la cause d'altérations parenchymateuses et interstitielles à évolution lente. Toutefois, certains cas d'inflammation aiguë du système nerveux central paraissent, cliniquement du moins, relever directement de ces intoxications non microbiennes ; Wernicke considérait l'alcoolisme comme la cause principale et suffisante des mésencéphalites ; dernièrement, Mosny et Malloizel[1] ont vu, dans le saturnisme, la cause essentielle de certaines méningo-encéphalites subaiguës; enfin, quelques intoxications aiguës et massives, endogènes ou exogènes, par l'arsenic, les viandes avariées, les alcaloïdes, peuvent être les facteurs directs d'altérations aiguës de l'encéphale, dans lesquelles, il est vrai, la dégénération des éléments nerveux prime en général de beaucoup les réactions vasculo-interstitielles.

Ces faits exceptionnels étant mis de côté, on peut néanmoins envisager les diverses intoxications, exogènes ou endogènes, comme des facteurs qui, pour être d'une grande importance en clinique, n'interviennent dans l'étiologie des encéphalites aiguës qu'à titre de conditions prédisposantes. C'est, en effet, aux intoxications microbiennes qu'est réservé, dans la généralité des cas, le rôle de facteurs déterminants des processus d'inflammation aiguë. De fait, c'est au cours même de l'évolution ou dans la convalescence des *maladies infectieuses* généralisées ou des infections viscérales que survient l'encéphalite aiguë.

Parmi ces infections, l'influenza, dans sa forme épidémique surtout, occupe le premier rang. Strümpell avait déjà signalé cette relation étiologique lorsque Leichtenstein la mit nettement en évidence au cours de l'épidémie de Cologne, en 1890. On a, d'ailleurs, remarqué depuis que le génie de certaines épidémies prédisposait aux complications nerveuses de tous ordres, et aux déterminations cérébrales en particulier.

Après la grippe, toutes les maladies infectieuses interviennent dans l'étiologie de l'encéphalite pour une part très inégale, mais impossible encore à préciser. Ce sont d'abord tous les grands processus généraux : scarlatine, rougeole, variole, diphtérie, fièvre typhoïde, pneumococcies, érysipèle, pustule maligne, rhumatisme aigu, malaria, morve, endocardite infectieuse et septicémies à agents divers. Il faut leur ajouter aujourd'hui la trypanosomiase, qui provoque directement, sur la moelle et l'encéphale, des lésions diffuses. A signaler, avec réserves, les oreillons, la varicelle, la vaccine. Ce sont ensuite les infections localisées comme les broncho-pneumonies, les bronchites putrides, les suppurations diverses, la dysentérie et les infections de l'appareil digestif. Chez les tout jeunes enfants surtout, les gastro-entérites sont la cause

1. Mosny et Malloizel. Méningo-encéphalite saturnine. (*Revue de médecine*, 1908.)

de beaucoup la plus fréquente; les observations de Concetti en sont particulièrement démonstratives.

Avec la tuberculose, enfin, l'encéphalite a des relations multiples, mais d'ordres différents. En premier lieu, les infections secondaires des tuberculeux cavitaires peuvent déterminer des processus inflammatoires, selon le type général. En second lieu, la méningite tuberculeuse peut se compliquer d'une encéphalite d'une certaine étendue. En dernier lieu, l'infection bacillaire elle-même peut être la cause directe d'une encéphalite aiguë (Preobajenski, Oppenheim, Bombicci) dont nous aurons à étudier plus loin la pathogénie.

Ainsi, l'encéphalite aiguë sans abcédation apparaît comme une complication possible de la plupart des infections généralisées ou localisées de l'organisme, contrairement à l'idée première de Strümpell, qui voyait en elle, du moins chez l'enfant, la localisation d'un processus spécifique. Toutefois, il reste encore un nombre assez considérable de faits, dans lesquels cette encéphalite est survenue chez des individus indemnes de toute manifestation infectieuse préalable, prenant ainsi l'aspect d'une maladie primitive, sans doute déterminée par agent d'infection ou d'auto-intoxication resté latent.

De la sorte, on a souvent observé, au cours d'épidémies de grippe, à côté de sujets atteints de complications nerveuses, certains sujets qui présentaient d'emblée des symptômes d'encéphalite aiguë, avec des signes généraux d'infection grippale.

Le même fait a été constaté pendant les épidémies de méningite cérébro-spinale. Leichtenstein rapporte qu'en 1885, il trouvait fréquemment, à l'autopsie des méningites aiguës, des foyers d'encéphalite coexistants, dans la corticalité ou les ganglions centraux. Mais en outre, chez un garçon mort au cours de phénomènes cérébraux généralisés, il constatait, sous des méninges parfaitement saines, la présence de foyers de ramollissement inflammatoire, et il en concluait à l'existence d'une *forme encéphalitique primitive de la méningite cérébro-spinale.* Des observations semblables ont été publiées depuis; et il ne paraît pas douteux que l'agent de la méningite épidémique puisse déterminer une encéphalite primitive.

Enfin, depuis quelques années, surtout dans les pays du Nord, des épidémies d'encéphalo-myélite ont été maintes fois signalées. Elles ont sévi à Stockholm, à Vermont et à New-York, en Amérique, à Gênes, à Breslau, à Vienne; et depuis deux ans environ, cette affection, d'ailleurs disparate dans ses manifestations, a envahi Paris d'une façon sporadique. Dans toutes les relations qui en ont été faites, les myélites, plus fréquentes, se trouvèrent assez souvent compliquées de polioencéphalites bulbaires ou mésencéphaliques, et d'encéphalites corticales; et, de plus, dans le foyer épidémique, les encéphalites indépendantes furent d'une observation relativement fréquente. Ces faits mettent en

relief les relations intimes qui unissent, au point de vue étiologique comme au point de vue anatomique, les processus aigus du cerveau et de la moelle; ils nous montrent de plus que l'inflammation aiguë du névraxe peut se présenter sous l'aspect d'une maladie infectieuse primitive, sporadique ou épidémique.

Cette encéphalomyélite primitive épidémique s'est d'ailleurs trouvée associée, dans un grand nombre de cas, à des épidémies de méningite épidémique; et il est vraisemblable que l'agent de cette dernière est un des facteurs les plus fréquents de ces encéphalomyélites. Comme nous le verrons plus loin, ces faits doivent être distingués de la paralysie infantile proprement dite; au point de vue clinique et anatomique: et c'est à tort que certains auteurs ont voulu réunir ces encéphalomyélites diffuses, plus ou moins épidémiques, à la poliomyélite de l'enfance.

*
* *

Le rôle considérable, que jouent les maladies infectieuses dans le développement des encéphalites aiguës hémorragiques, devait, *a priori*, laisser à penser que la présence de bactéries dut être fréquemment constatée dans les foyers inflammatoires.

Or, *les examens bactériologiques* n'ont été positifs que dans un nombre de cas très restreint. Ce sont ceux où Pfühl, Nauwerck, Fraenckel ont décelé le bacille de Pfeiffer; ceux de Franck, Kurschmann pour le bacille d'Eberth; ceux de Fraenckel, Hermenau, Masetti, pour le pneumocoque; ceux de Seitz et Fischl pour le staphylocoque, et le bacterium coli; ceux de Eisenlohr, Letzevisch pour le streptocoque; ceux de Bombicci pour le bacille de Koch.

Ces observations sont d'ailleurs discutables, surtout lorsqu'elles sont seulement basées sur le résultat des cultures, sans confirmation histologique; car on sait que toute lésion cérébrale destructive peut être envahie fortuitement, dans la phase terminale d'une infection, par les micro-organismes passés dans le torrent circulatoire. Mais elles sont surtout beaucoup trop isolées pour que la présence *in situ* des micro-organismes puisse être considérée comme étant de règle dans l'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative. Il faut, au contraire, en conclure que ce processus d'inflammation n'est pas déterminé, du moins dans la grande majorité des cas, par une colonisation microbienne, mais par les produits toxiques en circulation.

L'encéphalite aiguë hémorragique est donc une lésion d'origine toxémique. Étant, en règle générale, le résultat d'une infection, elle mérite le plus souvent le nom *d'encéphalite toxi-infectieuse*, et plus rarement celui *d'encéphalite toxique*. Cette manière de voir a réuni aujourd'hui les suffrages de la majorité des

auteurs (Oppenheim, Preobajenski, Gangitano, Concetti) et même parmi ceux qui ont obtenu des résultats positifs par la culture microbienne (Fischl, Seitz, Bombicci).

Nous savons depuis longtemps déjà que la dégénérescence protoplasmique et nucléaire des cellules nerveuses est une conséquence fréquente des infections les plus diverses. Il n'est pas besoin d'insister sur l'action destructive qu'exercent sur les éléments nerveux les diverses toxines microbiennes, en dehors même des infections qui ont une affinité spéciale pour le système nerveux (tétanos, rage, etc.). On a décrit successivement les lésions cellulaires produites par la toxine diphtérique, par la toxine typhique, par les poisons gastro-intestinaux, par les toxines tuberculeuses, par les produits microbiens des broncho-pneumonies, par l'intoxication botulinique, etc.

Il est vrai que ces résultats cliniques et expérimentaux ne sont pas suffisants. Ce qui nous intéresse, en effet, *c'est de savoir si ces toxines microbiennes peuvent déterminer, dans le tissu cérébral, des lésions non seulement dégénératives, mais inflammatoires, avec altérations vasculaires, hyperplasie névroglique et diapédèse leucocytaire.*

Le fait a été démontré autrefois, pour la moelle, par les expériences de Roger, Gilbert et Lion, Bourges, Widal et Bezançon. Elles ont prouvé que l'inoculation d'un même microbe aux animaux peut déterminer, même dans des conditions identiques, des troubles nerveux dissemblables par leur expression clinique et par leur substratum anatomique. Les lésions constatées furent, ou des myélites diffuses, ou des lésions d'apparence systématique; et les mêmes agents pathogènes avaient pu déterminer tantôt un processus cellulaire nécrotique sans réaction inflammatoire, tantôt des altérations vasculaires avec réaction phagocytaire et hyperplasie du tissu vasculo-conjonctif.

Il fut démontré que le rôle de ces agents pathogènes peut être direct ou indirect. Ils peuvent agir sur la moelle par les métastases microbiennes qu'ils déterminent dans ses vaisseaux et dans son parenchyme. Mais bien plus souvent, les lésions médullaires sont sous la dépendance des toxines qu'ils sécrètent. Roger, Widal et Bezançon, Sabrazès et Mongour ont, en effet, constaté dans leurs expériences que, en règle générale, lorsque les accidents se développent, les microbes ont disparu de l'organisme. D'autre part, en injectant directement certaines toxines, Stcherbak, Henriquez et Hallion, Charrin et Claude ont pu obtenir des lésions de myélite analogues aux précédentes. On a donc pu conclure de ces faits que les agents microbiens sont capables de susciter, dans la moelle, des lésions de nature variée, par les produits toxiques diffusibles auxquels ils donnent naisssance.

Mais si l'expérimentation a pu déterminer chez l'animal des altérations

médullaires analogues aux myélites cliniques, d'une façon générale, l'encéphale est sorti indemne de ces expériences. Seuls Charrin et Claude ont constaté, chez des animaux ayant reçu des inoculations de toxine strepto-staphylococcique, la coexistence de lésions inflammatoires de la moelle et des segments inférieurs de l'encéphale.

Quant à l'encéphalite des hémisphères, elle n'a jamais été déterminée jusqu'ici par l'introduction, dans la circulation générale de l'animal, de cultures microbiennes, vivantes ou filtrées. Ce fait ne prouve d'ailleurs qu'une chose, c'est que chez les animaux, la moelle est plus prédisposée que le cerveau à subir l'influence des infections.

L'importance fonctionnelle plus grande de la moelle par rapport au cerveau, dans les espèces inférieures, paraît être la raison explicative de ce phénomène.

Pour éclairer la pathogénie de l'encéphalite, il était donc nécessaire de s'appuyer sur une expérimentation tendant à provoquer plus directement des lésions cérébrales.

Des recherches avaient été pratiquées dans ce but par Hayem, puis par Ziegler et Coën, le premier introduisant dans les hémisphères des substances corrosives de diverse nature, les seconds blessant le cerveau avec d'épaisses aiguilles portées au rouge.

D'autres faits expérimentaux (Devaux, Merzbacher, Farrar) sont venus s'ajouter à ces premiers travaux, et tous ont eu le grand mérite de préciser l'histogénèse du processus inflammatoire dans l'encéphale. D'une façon générale, ils ont montré comment l'hyperplasie et la sclérose s'organisaient aux dépens du tissu névroglique et des parois vasculaires, comment disparaissaient les éléments nerveux, et comment ils dégénéraient sans participer eux-mêmes au processus de réaction proliférante. Mais si ces recherches ont été fructueuses au point de vue histogénique, elles sont certainement insuffisantes au point de vue pathogénique, puisqu'elles ont été pratiquées au moyen de l'injection de substances corrosives ou de traumatismes de tous genres, agents de destruction bien différents des facteurs déterminant l'encéphalite clinique.

Aussi, depuis plusieurs années, des expérimentateurs ont comblé cette lacune, en cherchant à provoquer des foyers inflammatoires au moyen de cultures microbiennes vivantes ou filtrées. La détermination de ces encéphalites infectieuses a été réalisée par Salvatore Drago [1], par Dopter et Oberthür [2].

1. Salvatore Drago. Encéphalite expérimentale. (*Annale di Nevroglia*, 1903. fasc. 1 et 2.)

2. Dopter et Oberthür. Encéphalite aiguë expérimentale. (*Société de biologie*, S. du 11 mai 1907.)

et par mon élève Chartier[1], dans mon laboratoire. Les premiers ont injecté des cultures vivantes ou leurs produits solubles, après trépanation, directement dans le cerveau. Chartier s'est rapproché davantage des conditions biologiques en injectant les produits dans la carotide. Les lésions déterminées de la sorte, par l'introduction dans l'encéphale de chiens ou de lapins de cultures vivantes ou filtrées, ont été trouvées identiques, dans les deux cas et par les différents auteurs. Dans les cas de mort rapide, la substance cérébrale était le siège de foyers de ramollissement hémorragique avec exsudation œdémateuse et diapédèse intenses. Dans les cas de survie plus longue, les vascularites et périvascularites, avec lésions veineuses surtout, étaient plus prononcées ; le parenchyme était envahi de cellules rondes mononucléées et, à proximité des vaisseaux, de leucocytes polynucléaires ; la névroglie avait proliféré. Enfin, dans des cas de plus vieille date encore, Dopter et Oberthür ont constaté des lésions de néoformation vasculaire et de sclérose périvasculaire, avec l'apparition dans le parenchyme de cellules épithélioïdes, qu'ils considèrent comme des éléments de multiplication cellulaire ; cette forme d'inflammation est la reproduction de l'encéphalite hyperplastique de Hayem.

De cette étude expérimentale se dégagent ces conclusions, *que des agents pathogènes microbiens, cultivant en un point quelconque de l'organisme, ou en circulation dans le sang, sont capables de déterminer dans l'encéphale des lésions dégénératives et inflammatoires, de types différents.* L'encéphalite aiguë hémorragique et l'encéphalite subaiguë hyperplastique peuvent être indistinctement provoquées par l'introduction d'agents chimiques ou de cultures microbiennes vivantes ou filtrées ; dans le cas de cultures vivantes, l'examen histologique ne retrouve plus, en général, la présence de micro-organismes dans les foyers inflammatoires. Venant à l'appui des considérations cliniques précédentes, ces faits sont la preuve *que ces types aigus ou subaigus d'encéphalite sont bien, comme on pouvait le prévoir, des processus d'origine toxémique.*

* * *

Anatomie pathologique

Comme dans la plupart des ouvrages, les localisations de l'encéphalite dans les segments inférieurs de l'encéphale sont l'objet d'une étude autonome, nous nous tiendrons, au point de vue descriptif, dans les limites de

1. Chartier. L'encéphalite aiguë hémorragique (*Congrès intern. de neurologie d'Amsterdam*, 1907. — *Thèse de Paris*, 1907.)

l'encéphalite des hémisphères, n'envisageant celles de l'isthme de l'encéphale et de la région bulbo-protubérantielle que dans les rapports, d'ailleurs étroits, qu'elles offrent avec la première.

Et avant de chercher à établir, d'une part, quelles différences anatomiques séparent les lésions de l'encéphalite de celles du ramollissement ischémique, d'autre part, quelles sont la place et les limites du type inflammatoire que nous étudions parmi les différents processus toxi-infectieux du tissu cérébral, nous exposerons tout d'abord l'anatomie pathologique de l'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative.

Les deux cas anatomo-cliniques suivants, recueillis avec mon ancien collaborateur Cestan, me serviront d'introduction à cette étude :

Cette première observation concerne un jeune homme de vingt-trois ans, Léon L..., atteint d'autre part de myopathie et dont l'histoire clinique a été rapportée dans l'*Iconographie de la Salpêtrière* de 1902. Ce garçon était hospitalisé dans mon service, lorsqu'il fut pris brusquement de courbature, anorexie, fièvre (39°), en même temps que le pouls atteignait cent dix pulsations et que l'auscultation décelait des râles de congestion pulmonaire. Il n'existait ni diarrhée, ni taches rosées, ni albumine.

Cet état fébrile persista pendant huit jours avec la même intensité. La température restait élevée, à 40°, le pouls, toujours petit et rapide, et les signes pulmonaires ne se modifiaient pas, quand un après-midi, huit jours après le début fébrile, le malade se plaignit de céphalées assez vives, présenta de l'agitation et tomba rapidement dans le coma ; il mourut le lendemain sans avoir présenté d'autres signes cérébraux, tels que : raideur de la nuque, paralysies oculaires, vomissements.

A l'autopsie, nous avons constaté une double congestion pulmonaire des bases, avec tuberculose miliaire confluente ; au sommet des poumons, existaient des lésions de tuberculose chronique, dont deux foyers caséeux avec cavernules. Les organes abdominaux, foie, reins, étaient très congestionnés ; le cœur était pâle et mou, sans lésions d'orifices ; l'aorte souple, sans athérome.

Nous passons sous silence les lésions médullaires et les lésions musculaires relevant de la myopathie dont était atteint notre malade (elles ont été publiées dans un mémoire spécial), pour aborder la description des lésions cérébrales.

La dure-mère incisée sans difficulté, car il n'existe pas de pachyméningite, on voit que les deux hémisphères cérébraux sont fortement congestionnés, très injectés ; que la pie-mère, surtout au niveau du lobe occipital, du lobe temporal droit et des deux lobes paracentraux, est rouge, ecchymotique, recouvrant des suffusions sanguines.

Des deux côtés, les veines sont très volumineuses, surtout la veine grande anastomotique de Trolard ; la palpation montre qu'elles sont comblées par une thrombose sur toute leur étendue ; dans la plus grande partie, c'est un caillot noirâtre, mou, que la pression fait facilement sortir du vaisseau, mais, par places, le caillot est blanchâtre, adhérent à la paroi. Le sinus longitudinal supérieur est également rempli par un caillot, mais noirâtre et mou.

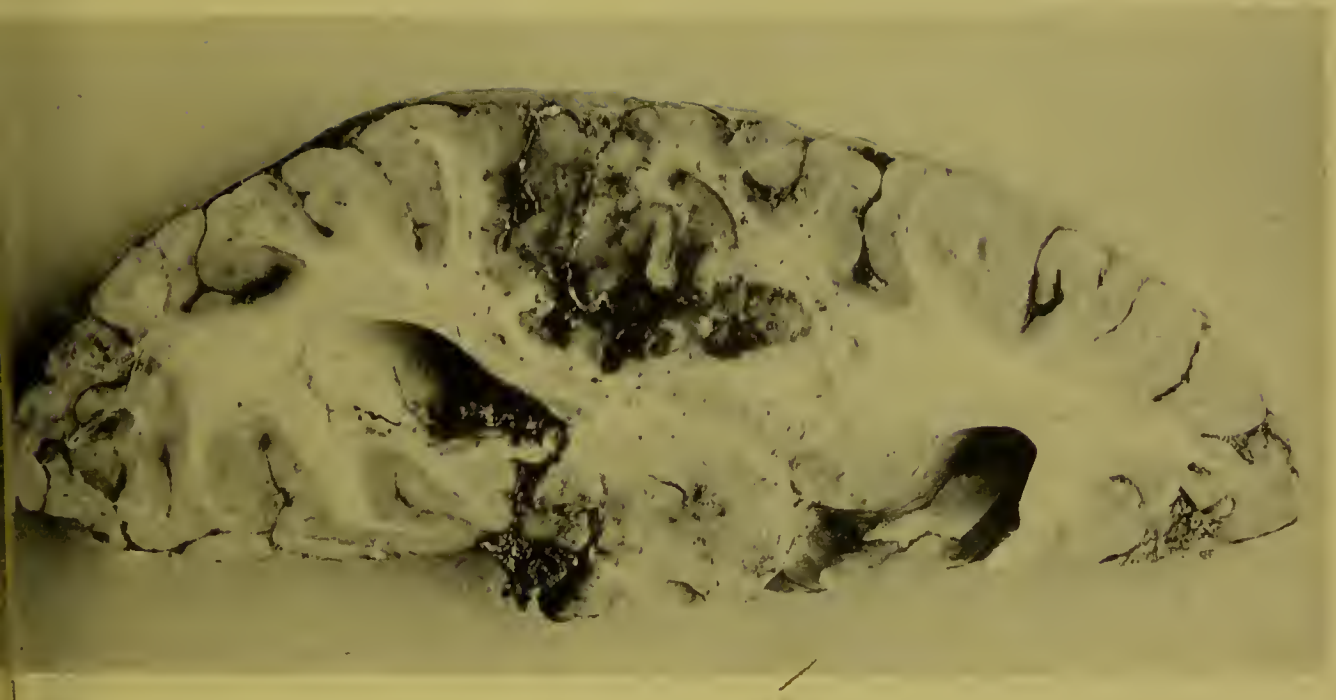


Figure 1

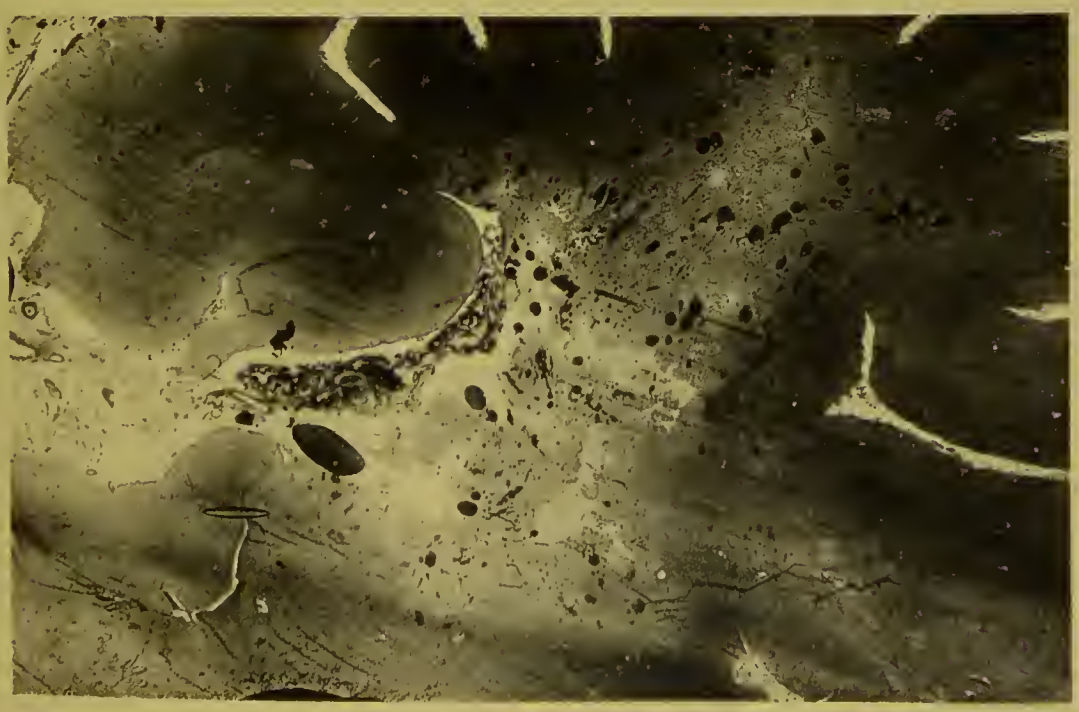


Figure 2

H. Delarue, Editeur

Fig. 1. — Méningo-encéphalite de l'hémisphère gauche. Lésions prédominant au niveau des circonvolutions centrales et s'étendant en profondeur jusqu'à la capsule interne.

Fig. 2. — Encéphalite hémorragique avec ramollissement en foyers disséminés.
Un des foyers occupe la paroi externe de la corne occipitale du ventricule latéral. Le plexus choroïde est infiltré et ses vaisseaux sont thrombosés. Une partie du tissu cérébral est totalement ramolli; tout autour de ce foyer nécrotique, on distingue les vaisseaux thrombosés, surtout des veines, avec des infiltrations hémorragiques de leurs gaines et de nombreux épanchements sanguins dans le tissu cérébral.

La pie-mère ne paraît pas épaissie ; elle est comme œdématiée et se détache facilement. On ne constate, au niveau de l'artère sylvienne et des artères de la base, ni méningite suppurée ou caséeuse, ni éclosion de granulations tuberculeuses. Enfin, des coupes sériées de l'artère sylvienne et de ses branches montrent que leurs parois sont souples, leur lumière absolument vide de sang, qu'il n'existe donc ni artérite oblitérante, ni embolie.

Sur une coupe à l'état frais, le lobe occipital et le lobe temporal de l'hémisphère droit sont mous, légèrement rosés, d'aspect ecchymotique, surtout dans la région sous-pie-mérienne, au niveau du pli courbe. En outre, on constate dans la zone sous-corticale, à 1 centimètre environ de profondeur, en pleine circonvolution temporale, un véritable petit foyer hémorragique, ayant 1 centimètre de largeur sur 4 centimètres de longueur.

Ce foyer est d'ailleurs situé en pleine substance blanche, au-dessous de la circonvolution, par suite sans contact avec la pie-mère. Ainsi, au point de vue macroscopique, l'aspect est celui d'une lésion diffuse, atteignant les deux cerveaux, prédominant toutefois au niveau des deux lobes occipitaux et du lobe temporal droit, d'apparence ecchymotique, avec des suffusions sanguines sous-pie-mériennes et intra-corticales, à laquelle s'ajoute un petit foyer hémorragique dans la première circonvolution temporale.

L'examen histologique du lobe occipital et de la première circonvolution temporale, siège maxima des lésions, nous a montré des lésions des vaisseaux et des méninges d'une part, des lésions de la substance nerveuse d'autre part. Il existe, en effet, incontestablement, une méningite légère, avec diapédèse de mononucléaires et polynucléaires, épanchés dans les interstices de l'espace sous-arachnoïdien et dans la pie-mère. Cette méningite s'accentue au pourtour des vaisseaux pie-mériens, mais une différence radicale sépare les veines des artères. En effet, les artères méningées et les artérioles corticales sont saines, sans endartérite, sans oblitération de leur lumière. Au contraire, les veines présentent de la phlébite, qui a produit par places des thromboses avec des lésions de périphlébite. Cette méningite devient plus accentuée au niveau des prolongements pie-mériens intra-corticaux ; les vaisseaux y sont entourés d'un véritable manchon de polynucléaires, surtout autour des veinules qui sont d'ailleurs thrombosées à plusieurs endroits.

Les lésions de la substance cérébrale présentent deux aspects. Dans le lobe temporal, au voisinage du foyer hémorragique signalé plus haut, ce qui frappe aussitôt, ce sont les hémorragies interstitielles fort nombreuses, de dimensions variables. On peut assister en quelque sorte à leur formation : d'abord rupture du capillaire et envahissement de l'espace périvasculaire, puis, dans une deuxième étape, diffusion du sang dans le tissu nerveux avoisinant, allant depuis la simple diffusion jusqu'au véritable foyer hémorragique. Mais en outre, dans ces épanchements sanguins et à leur voisinage, on constate des amas considérables de polynucléaires qui, d'une part, entourent les capillaires intra-corticaux, d'autre part, forment des îlots en pleine substance cérébrale. Les éléments nerveux ont réagi : les cellules névrogliques sont en prolifération manifeste ; les cellules pyramidales sont, les unes, globuleuses, vacuo-

lées, sans prolongements, en chromatolyse, les autres, irrégulières, se colorent de manière uniforme et assez intense. On n'aperçoit pas de corps granuleux.

Mais il existe un deuxième aspect de la substance nerveuse. A ce niveau, nous constatons des oblitérations veineuses, quelques hémorragies interstitielles, mais la diapédèse des polynucléaires fait défaut. D'autre part, le tissu nerveux paraît comme œdématié; les espaces péri-capillaires et péri-cellulaires sont très élargis, les tubes nerveux sont plus espacés que normalement, la névroglie est en prolifération peu active.

Voilà donc deux aspects assez distincts, et pour le dire aussitôt, le premier d'aspect franchement inflammatoire, le deuxième d'aspect œdémateux.

Il n'a été trouvé ni microbes sur les coupes, ni lésions histologiquement spécifiques, caractéristiques de la tuberculose.

La deuxième observation concerne un homme de trente-trois ans, qui fut pris brusquement, en janvier 1901, de maux de tête, de fièvre, de vomissements, suivis, au bout de quatre jours, d'ictus avec perte de connaissance, durant vingt-six heures. Au sortir du coma, il présentait une hémiplégie gauche qui s'améliora légèrement; il pouvait, en effet, se lever, marcher et même vaquer à ses occupations d'employé de commerce. Il vint nous consulter à la Salpêtrière le 8 mars : on constata alors une hémiparésie gauche motrice, du type cérébral, avec exagération des réflexes tendineux.

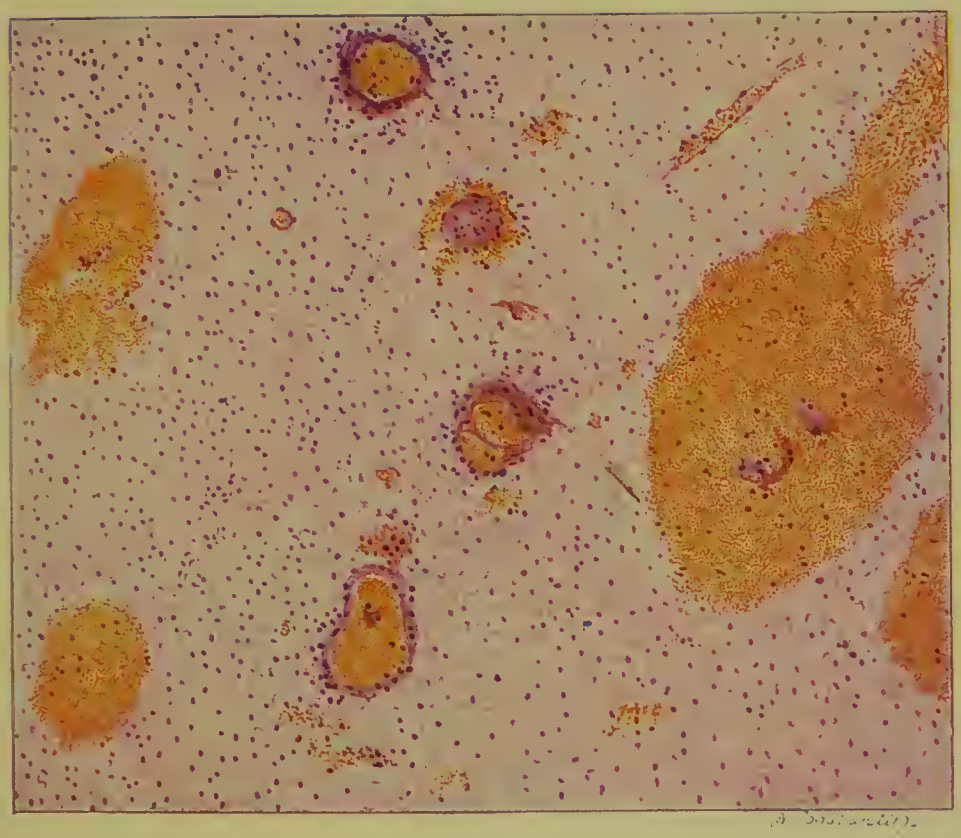
Mais quelques jours après, le malade est pris à nouveau de céphalées intenses; les troubles d'hémiparésie s'exagèrent, la fièvre apparaît, elle atteint 40° le soir. Le Dr Sicard pratique une ponction lombaire le 24 mars, et trouve dans le liquide céphalo-rachidien des globules rouges et des polynucléaires; il fait, le 26 mars, une nouvelle ponction qui donne des résultats identiques, et le malade meurt dans le coma, le 27 mars, avec 41° de température.

A l'autopsie, les poumons sont atteints de broncho-pneumonie bilatérale des bases, le foie et les reins sont congestionnés. Il n'existe pas d'otite, ni de suppurations craniennes.

La dure-mère cérébrale est facilement incisée, on voit aussitôt que la pie-mère des deux hémisphères est fortement injectée et qu'il existe des suffusions sanguines sous-pie-mériennes, surtout très marquées au niveau de la région sylvienne de l'hémisphère droit. On aperçoit même, par places, le long des veines, de petits foyers jaunâtres diapédétiques. Les veines sont congestionnées, oblitérées en certains points par un thrombus adhérent, blanchâtre. Sur une coupe à l'état frais, les circonvolutions de la région sylvienne droite sont très molles, fortement injectées par un piqueté hémorragique abondant; il en est de même des noyaux centraux, en particulier du noyau lenticulaire. Les lésions sont limitées à l'hémisphère cérébral droit, et siègent au maximum dans le territoire de l'artère sylvienne. Mais, dans l'hémisphère cérébral gauche, au niveau du lobule fusiforme, on constate un ancien foyer de ramollissement blanchâtre, très mou, d'aspect spongieux, sans teinte hortensia, sans épaississement de la pie-mère.

L'examen microscopique de la région motrice droite montre l'intégrité de l'artère

80/1



Encéphalite aigüe, du type hémorragique, avec diapédèse et réaction vasculo-conjonctive légère, sans nécrose du tissu cérébral. Foyer, situé dans la substance blanche des circonvolutions pariétales, présentant toutes les variétés d'épanchements sanguins : hémorragies dans les interstices des parois vasculaires, dans les gaines périvasculaires, dans le tissu cérébral.

H. Delarue, Éditeur

sylvienne droite. Au contraire, les veines sont atteintes de phlébite, thrombosées par places; cette lésion est particulièrement prononcée au niveau des veinules situées dans la profondeur des sillons. La pie-mère est épaissie; les espaces sous-arachnoïdiens sont remplis de globules rouges et de nombreux polynucléaires qui viennent former des amas autour des veines. Les espaces périvasculaires des vaisseaux corticaux sont littéralement bourrés de polynucléaires et de globules rouges; ainsi se sont formés de petits abcès microscopiques qui siègent et dans l'écorce de la circonvolution et en plein centre ovale. Par places, on aperçoit des hémorragies microscopiques diffuses. Enfin, la substance cérébrale est infiltrée à certains endroits par des polynucléaires et des corps granuleux. La névroglie est en prolifération manifeste, et les cellules pyramidales sont, les unes en chromatolyse avec vacuoles, les autres, irrégulières, formant des blocs réfringents uniformément colorés. Nous n'avons pas trouvé de microbes sur les coupes.

Voici donc deux adultes, ne présentant ni l'un ni l'autre de lésions anciennes de la circulation cérébrale, et pris brusquement, l'un d'eux même presque subitement, par un ictus, de phénomèmes encéphaliques aigus qui se terminent rapidement par la mort.

Dans le premier cas, la marche des accidents est trop rapide pour que des symptômes en foyer puissent s'établir; et étant donné les signes manifestes d'une tuberculose ancienne, la confusion était pour ainsi dire inévitable avec la méningite tuberculeuse. Le malade ne présentait, il est vrai, et il faut le remarquer. aucun des symptômes caractéristiques de la méningite tuberculeuse. Mais on sait combien cette affection prend, chez l'adulte, une allure atypique.

Chez le second, un état général d'infection, avec localisation broncho-pneumonique, se révélait depuis quelques jours, quand brusquement un ictus se produit, manifestation d'une thrombose infectieuse, qui s'organisait au milieu de symptômes encéphaliques relativement peu marqués. Or, le point particulièrement intéressant de cette observation, c'est l'amélioration rapide des phénomènes, au point que le malade peut venir consulter à la Salpêtrière, mais suivie bientôt d'une recrudescence fatale. Il était, d'ailleurs, assez facile d'éliminer, dans le diagnostic, l'hémorragie cérébrale et le ramollissement par ischémie; d'autre part, la réaction méningée était caractéristique d'un processus infectieux.

Au cours de cette description analytique, nous retrouverons les différents caractères anatomiques et histologiques, que présentèrent les autopsies de ces deux malades. Mais disons de suite que, malgré l'étiologie évidemment différente, puisque, chez le premier, le processus d'encéphalite est subordonné à une tuberculose aiguë, l'anatomie pathologique des deux cas ne révèle que des différences peu importantes et nullement essentielles; nous verrons plus

loin que de semblables faits d'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative, d'origine tuberculeuse, sont relativement fréquents.

∴

L'inflammation aiguë de l'encéphale, dans sa *forme hémorragique et dégénérative* se présente sous des aspects identiques, sauf en ce qui concerne l'étendue des lésions, dans les différents segments de l'encéphale. L'*encéphalite des hémisphères* est l'analogue de la *myélite bulbaire aiguë hémorragique de Leyden* et de la *polioencéphalite supérieure aiguë hémorragique de Wernicke.*

Dans les hémisphères, le processus occupe une étendue variable, mais d'ordinaire plus considérable. On peut distinguer des encéphalites relativement circonscrites et des encéphalites diffuses. En réalité, aucune d'elles n'est circonscrite au sens réel du mot; si le foyer de ramollissement est peu étendu, ses contours restent néanmoins imprécis, entouré qu'il est de foyers plus petits, miliaires ou même microscopiques; et les lésions inflammatoires, vasculaires et périvasculaires, dépassent toujours notablement ses limites apparentes.

Comme dans le bulbe et les pédoncules, la lésion atteint de préférence la substance grise. La substance corticale et les ganglions gris centraux (noyaux lenticulaire et caudé, couche optique) sont atteints avec une égale fréquence. A la corticalité, la prédominance est pour les circonvolutions de la région rolandique et de l'insula. Dans les régions centrales, le processus atteint de préférence la substance grise entourant les ventricules (troisième ventricule et ventricules latéraux).

Le nombre des foyers est généralement multiple; parfois même ils sont très nombreux et très petits.

Alors qu'au niveau du cortex, la lésion reste, assez souvent, circonscrite, dans la région des ventricules, par contre, elle est toujours diffuse, et il est fréquent de voir des ramollissements intéressant à la fois toute la périphérie des deux ventricules latéraux et du troisième ventricule (faits de Gangitano, de Pisenti, etc.).

Notons aussi que les lésions corticales, et plus encore les lésions centrales, affectent assez fréquemment un caractère de symétrie. Souvent, en effet, chez les enfants, la partie supérieure des circonvolutions ascendantes et les lobules paracentraux sont atteints simultanément : d'où la fréquence des diplégies cérébrales. Chez l'adulte, le pourtour des deux ventricules latéraux est parfois également ramolli; et l'on a constaté la situation symétrique de foyers circonscrits et distants : encéphalite des deux lobes temporaux, foyers hémorragiques des deux noyaux caudés, etc.

Quand il occupe les régions grises, le foyer inflammatoire déborde constamment, mais plus ou moins, sur les régions blanches sous-jacentes (substance sous-corticale, capsule interne). Il est d'autres cas, quoique bien plus rares, où la substance blanche du centre ovale est le siège unique de l'encéphalite.

A la superficie, dans la région corticale, la lésion a une apparence rosée, avec un piqueté franchement rouge; elle se reconnaît à l'aspect vermoulu que prennent les circonvolutions, sous une pie-mère toujours plus ou moins épaissie, adhérente et injectée. A la coupe, le foyer fait saillie, gonflé par la sérosité qui l'imbibe; la surface de section est rouge sombre dans la substance grise, tirant sur le jaune dans la substance blanche. Sur ce fond, tranchent de petits points rouges, « comme des piqûres de puces », dit Oppenheim, représentant les vaisseaux dilatés et les hémorragies périvasculaires.

Celles-ci peuvent atteindre des dimensions plus considérables et se présenter exceptionnellement sous la forme de véritables foyers hémorragiques ayant une certaine ressemblance avec l'hémorragie cérébrale (Dexler).

Le cervelet est assez souvent intéressé par le processus inflammatoire ; et même, pour Préobajenski, il serait aussi fréquemment altéré que la région des circonvolutions centrales.

En général, les foyers cérébelleux s'ajoutent à des lésions hémisphériques ou mésencéphaliques (Fürbringer, Von Jacksh, Klippel). Parfois, ils existent à l'état indépendant, comme dans les faits de Nauwerck et de Meyer-Beyer. Il est vrai que, dans ce dernier cas, à la lésion cérébelleuse s'ajoutait un ramollissement circonscrit, hémorragique, de la substance blanche de la moelle.

Quoique moins fréquente que l'atteinte simultanée des régions de l'aqueduc de Sylvius et du quatrième ventricule, *la coexistence avec une polioencéphalite supérieure ou inférieure* de lésions des noyaux gris centraux ou même de la corticalité a été plusieurs fois constatée.

De même a-t-on observé *l'association de lésions de myélite aiguë* et de foyers d'encéphalite, haut ou bas situés. On connaît le cas de Friedmann, où les lésions s'étendaient sans discontinuité de la base de l'encéphale à la moelle, sur une longueur de sept vertèbres. Plus nombreux sont les cas où le processus inflammatoire s'attaque simultanément et séparément aux différentes parties du névraxe; Bauke étudie en 1903, les encéphalo myélites disséminées, et Oppenheim déclare que, dans beaucoup de myélites diffuses, de petits foyers peuvent être trouvés dans l'encéphale à condition d'y être cherchés. Dans les récentes épidémies d'encéphalo-myélites diffuses, on peut voir le processus inflammatoire, identique en tous points, du moins dans les cas aigus, frapper à la fois et d'une manière diffuse — substance blanche et

substance grise — la moelle, le bulbe, la protubérance, le cervelet et enfin le cerveau, surtout dans les régions basales.

Dans les cas à évolution subaiguë ou à poussées successives, fait relativement fréquent, les lésions peuvent affecter des aspects différents aux niveaux divers de l'axe cérébro-spinal : il en est ainsi dans l'observation très intéressante de Laignel-Lavastine, concernant une encéphalo-myélite aiguë à la fois hémorragique, diapédétique, hyperplastique[1].

Le processus toxi-infectieux peut même porter simultanément ses effets sur les *nerfs craniens ou périphériques*. La polynévrite a été plusieurs fois signalée comme associée à l'encéphalomyélite, surtout dans les grandes épidémies de cette affection.

Les névrites optiques totales ou rétro-bulbaires s'adjoignent parfois à l'encéphalite du mésocéphale, et l'on a pu constater à l'autopsie l'inflammation diffuse de tout le trajet des voies optiques, intra et extra-cérébrales. On sait que, d'autre part, la névrite optique aiguë ou subaiguë peut s'associer à une myélite généralement disséminée : affection décrite sous le nom de *neuromyélite optique aiguë*.

D'autre part, des lésions inflammatoires de l'appareil circulatoire de l'encéphale et des méninges s'associent si fréquemment à l'encéphalite des hémisphères, que cette dernière a souvent passé inaperçue, masquée par le processus de phlébite ou de méningite, et qu'elle est apparue, pour bien des auteurs, comme une complication indirecte et secondaire de celles-ci.

La thrombose des veines superficielles de l'encéphale, des veines de la dure-mère et même des sinus accompagne, dans la majorité des cas, l'encéphalite des hémisphères. Les deux observations précédentes en sont deux exemples manifestes. Reste à savoir quel rapport, de causalité ou de concordance, unit les phlébites et le ramollissement inflammatoire : nous examinerons cette question dans la discussion pathogénique.

A l'autopsie des *méningites aiguës tuberculeuses ou bactériennes*, on observe souvent, en dehors des petites extravasations sanguines et des ramollissements parcellaires de la substance grise immédiatement sous-jacente, de véritables foyers de ramollissement atteignant profondément les hémisphères, surtout au niveau des circonvolutions — substance grise et substance blanche — et même dans les régions centrales, à distance de tout prolongement méningé.

Nous verrons, dans leur étude histologique, que la plupart de ces foyers ne sauraient être considérés comme des lésions de nécrobiose isché-

1. LAIGNEL-LAVASTINE. Encéphalomyélite aiguë hémorragique, diapédétique, hyperplastique. (*Arch. de méd. expérimentale*, mars 1908.)

mique, mais bien comme des lésions inflammatoires primitives, adjacentes à la méningite aiguë.

D'ailleurs, en dehors de la coexistence d'une méningite aiguë vraie, tous les processus encéphalitiques superficiels s'accompagnent d'une réaction méningée plus ou moins marquée, souvent circonscrite, et ne se traduisant, dans nombre de cas, par aucune leucocytose à la ponction lombaire. De même, les foyers profonds s'accompagnent fréquemment d'une certaine réaction inflammatoire des plexus choroïdes.

*
* *

Étude analytique des lésions histologiques. — D'une façon générale, l'étude histologique des lésions d'encéphalite aiguë a montré l'association, dans des proportions variables, d'un double processus d'inflammation vasculo-interstitielle et de dégénérescence parenchymateuse.

Le nom d'encéphalite hémorragique donné par les auteurs allemands à la forme aiguë de ce processus, met en relief l'importance des *altérations vasculaires*. Tous les vaisseaux contenus dans le foyer inflammatoire participent à cette réaction ; et plus encore les veines que les artères. Les lésions intéressent surtout les vaisseaux de petit calibre et les capillaires. Ces vaisseaux sont dilatés, remplis de globules rouges et de globules blancs qui s'accumulent le long des parois, et obstruent même parfois toute la lumière du canal. Toutes les tuniques sont épaissies, infiltrées, et souvent dissociées, par le fait de la prolifération des éléments de la paroi (tuniques endo-vasculaire et moyenne) et de la pénétration des leucocytes. Dans certains cas, traduisant sans doute un processus plus rapide, la paroi vasculaire subit une transformation hyaline où les tuniques, confondues, ont perdu leurs réactions colorantes. (Bombicci.)

La gaine périvasculaire est, d'ordinaire distendue, pour les vaisseaux de calibre comme pour les capillaires, par une exsudation séreuse d'importance variable. Elle est, de plus, infiltrée d'éléments divers, où l'on peut reconnaître des noyaux de prolifération conjonctive, et des cellules de phagocytose.

Ces altérations vasculaires prédominent au cœur du foyer; mais elles s'observent aussi en des points très éloignés, accusant ainsi la diffusion du processus.

Ces lésions se compliquent, dans la grande majorité des cas, *d'hémorragies miliaires ou microscopiques*, se produisant surtout aux dépens des veinules : tantôt simple dissociation des éléments de la paroi vasculaire par un faible épanchement sanguin ; tantôt, effraction de la paroi et envahissement de la gaine par l'épanchement hémorragique constituant un manchon autour du

vaisseau : enfin, en certains points, infiltration sanguine dans le parenchyme périphérique. Ces épanchements sanguins forment quelquefois, par leur réunion, de véritables petits foyers qui, dans les formes à évolution lente, peuvent subir des transformations diverses : ou bien l'infiltration graisseuse, la résorption et l'évolution kystique; ou bien la dégénérescence hyaline, surtout dans les points qui sont mal irrigués.

L'aspect du *tissu nerveux* est différent suivant les points, et l'on peut, dans le type le plus fréquent d'encéphalite aiguë, la forme hémorragique avec ramollissement, distinguer trois zones principales : une zone nécrotique, une zone d'inflammation diffuse sans ramollissement, et enfin une zone périphérique de lésions minima. A la vérité, cette distinction est assez schématique, car il importe de savoir que les foyers de ramollissement sont disséminés d'une façon diffuse, au hasard des oblitérations vasculaires, et donnent beaucoup plus souvent à la coupe l'aspect criblé et vermoulu que l'apparence d'un foyer central nécrosé, entouré d'une zone inflammatoire d'évolution moins avancée ; et c'est d'ailleurs ce qui distingue particulièrement l'encéphalite toxi-infectieuse, de l'encéphalite infectante ou abcès du cerveau.

Dans la *zone de ramollissement*, certains points présentent une nécrose plus ou moins totale, dans laquelle l'examen histologique ne distingue plus, dans une trame névroglique désagrégée, que le squelette des vaisseaux à demi détruits. A côté des éléments de phagocytose plus ou moins modifiés, que nous verrons plus nettement dans la zone non ramollie, et à côté de corpuscules amorphes, résultats de la désintégration cellulaire, comme les granulations myéliniques et les corps amyloïdes, l'élément important de cette zone du processus d'élimination est *le corps granuleux*. La genèse et la nature de ce corps granuleux sont encore pleines d'obscurités. Je ne rappellerai pas ici les nombreuses théories qui ont été édifiées sur son origine ; je renvoie le lecteur, à ce sujet, à l'excellent travail de mes élèves, MM. Lhermitte et Schæffer. On peut dire que tous les éléments cellulaires de l'axe cérébro-spinal sont susceptibles de se charger de granulations graisseuses, au cours du processus d'élimination du tissu nécrosé. En effet, cellules nerveuses, cellules sanguines, cellules mésodermiques vasculo-conjonctives, cellules névrogliques, sont capables de présenter une dégénérescence granulo-graisseuse de leur protoplasma en voie de désintégration. Mais, sont-ce réellement là les corps granuleux ? Lhermitte et Schaeffer leur dénient cette dénomination, et n'accordent ce nom qu'aux éléments cellulaires dans lesquels les formations graisseuses ne sont plus l'aboutissant d'une désintégration passive endogène, mais le résultat d'une captation phagocytaire par une cellule vivante, phénomène actif, des produits exogènes d'élimination des tissus. Or, ces derniers éléments, encore appelés phagocytes lipophores, sont eux-mêmes d'origine multiple,

dérivant des différentes cellules phagocytaires qui ont pris naissance depuis le début de l'inflammation, et qui, suivant les différents stades de celle-ci et suivant le type qu'elle affecte, consistent principalement en des cellules de diapédèse sanguine, ou en des cellules de proliférations vasculo-conjonctive ou névroglique.

Dans *la zone d'inflammation* pas encore nécrosée, où le processus apparaît avec une plus grande netteté, le tissu nerveux est infiltré d'éléments qui, tous, ont le même but de réaction phagocytaire, mais qui sont d'origines diverses.

Ce sont, en premier lieu, des *éléments hématogènes* parmi lesquels les *polynucléaires* prédominent, d'une façon presque exclusive parfois ; en outre, et dans un rapport variable, des mononucléaires du type moyen, des mastzellen, des lymphocytes, toujours en petite quantité. Ces éléments se rencontrent surtout dans les thromboses intraveineuses, le long des parois, dans les tuniques vasculaires et dans les gaines adventitielles, formant des manchons périvasculaires et parfois même des nodules miliaires.

En second lieu, ce sont des *éléments d'origine mésodermique*, nés aux dépens des gaines adventitielles, et plus particulièrement des cellules lymphatiques de ces gaines, cellules-mères des éléments conjonctifs. On distingue actuellement plusieurs types cellulaires principaux, dans cette prolifération mésodermique. Ce sont les *fibroblastes*, cellules allongées, fusiformes, à protoplasme réticulé, qui ne quittent guère les parois vasculaires. Ce sont les *polyblastes* de Maximov, cellules polygonales ou arrondies et à noyau central vésiculeux qui, pour certains auteurs, seraient originaires des lymphocytes. Ce sont encore les *cellules rondes*, à protoplasma abondant et à noyau excentrique. Ce sont enfin *les cellules plasmatiques* ou plasmazellen, sur lesquelles il est nécessaire de s'arrêter un instant, étant donné les discussions qu'elles ont récemment soulevées. Cette cellule plasmatique, décrite par Unna, présente les caractères histologiques suivants : de forme généralement polyédrique, parfois triangulaire, elle est du volume d'un mononucléaire moyen ; le noyau, excentrique, possède une affinité toute particulière pour les couleurs basiques : il est constitué par une membrane à la base interne de laquelle viennent s'appuyer de volumineux grains de chromatine, orientés par leur sommet vers le centre du noyau, auquel ils se trouvent reliés par de fins filaments chromatiniens ; le protoplasma a un aspect granuleux et présente enfin, fait très caractéristique, une vacuole semi-lunaire, enchâssant le noyau[1]. La question de l'origine de cette cellule plasmatique est encore très discutée ; l'opinion qui domine en

1. Klippel et Lhermitte. Les encéphalites à cellules plasmatiques. (*Soc. de psychiatrie*, 24 juin 1909. *L'Encéphale*, juillet 1909.)

France (Klippel-Dominici) est celle qui lui attribue une origine conjonctive, au moins pour les processus subaigus. D'autre part, on sait que, ces dernières années, des discussions se sont élevées sur la spécificité de cet élément cellulaire : tandis que les premiers auteurs l'avaient considéré comme caractéristique de la paralysie générale, ou plus précisément encore de l'encéphalite paralytique (Nissl, Vogt), des observateurs, français surtout, ont montré son existence dans des processus inflammatoires très divers : pour ne parler que du tissu nerveux, dans la syphilis disséminée, dans l'encéphalite traumatique (Vigouroux, Klippel), dans la méningo-encéphalite de la trypanosomiase (Franca et Athias), dans certaines encéphalites tuberculeuses (Caussade et Milhit) et même dans certains faits de sclérose en plaques (Lhermitte). Ainsi donc, à l'heure actuelle, sans conserver un caractère vraiment spécifique, l'infiltration plasmatique peut être considérée comme caractéristique de l'existence d'un processus toxi-infectieux (Klippel, Lhermitte, M. Weil[1]).

Dans les processus subaigus, on trouve encore un dernier élément, la *cellule épithélioïde de Friedmann*. Pour certains auteurs, elle serait d'origine conjonctive ou vasculaire (Nissl), par transformation sans doute d'éléments de première formation, comme les fibroblastes ou les plasmazellen (Klippel-Weill) ; on sait que Friedmann voyait en elle le résultat d'une prolifération névroglique. Une question plus importante serait de savoir si elle est caractéristique, comme le prétendait Friedmann, d'un processus inflammatoire ? Lhermitte et Schæffer lui dénient cette spécificité, car ils l'ont rencontrée dans le ramollissement cérébral aseptique expérimental[2].

Enfin, en troisième lieu, la *réaction névroglique* se traduit, suivant l'intensité et l'évolution du processus, par une plus ou moins grande prolifération des cellules et des fibrilles névrogliques. La prolifération cellulaire elle-même se présente selon plusieurs types : soit sous forme de cellules à protoplasme peu abondant, granuleux, avec noyau très foncé, type le plus nombreux et le plus fréquent dans les formes aiguës ; soit sous forme d'éléments étoilés à prolongements fibrillaires, les *astrocytes*, qu'on rencontre surtout dans les processus subaigus. Ces éléments eux-mêmes subissent des transformations variant selon l'évolution du processus. Les uns se chargent, au cours du

1. Klippel et M. P. Weil. De l'inflammation à cellules plasmatiques. (*Arch. de méd. expérimentale*, mars 1909.)

2. Pour Homen, une grande partie des grandes cellules (y compris les cellules de Friedmann) et, en partie, les cellules cloisonnées et les corps granuleux *ne sont pas dérivés ni de la névroglie, ni des cellules mésodermiques* fixes, ni de cellules plasmatiques typiques, mais sont des polyblastes ou des dérivés des polyblastes, qu'il considère comme originaires des lymphocytes. Il fait une distinction très nette entre les cellules plasmatiques typiques et les polyblastes, tout en admettant que ces deux formes sont des dérivés des lymphocytes.

phénomène de neurophagie, de granulations graisseuses, et peuvent ainsi devenir des corps granuleux, comme les cellules de prolifération mésodermique. Les autres participent au travail réparateur, s'il a lieu, en organisant le feutrage des fibrilles névrogliques, et en se transformant eux-mêmes vers un type cicatriciel. Dans les formes d'encéphalites à évolution assez lente, et dans lesquelles la prolifération active de la névroglie atteste un travail intense de réparation, c'est-à-dire dans l'*encéphalite hyperplastique* de Hayem, bien étudiée depuis par mes élèves Philippe et Oberthür, les cellules névrogliques proliférées peuvent prendre un aspect irrégulier à prolongements étoilés, avec un noyau bien coloré et un protoplasme uniforme ou finement granuleux ; ces éléments, qui rappellent parfois de très près la cellule nerveuse, sont regardés par Philippe et Oberthür, par Riche et de Gothard, comme des éléments névrogliques en voie de régression, et rentrant dans le type des *neuroblastes*, origine commune des cellules nerveuse et névroglique.

Toutes les cellules que nous avons indiquées, du moins toutes celles qui pénètrent au delà des gaines adventitielles, participent au processus de neurophagie; cellules d'origine lymphatique, cellules névrogliques entourent la cellule nerveuse en voie de désintégration et absorbent ses déchets. L'intimité de ce processus de neurophagie n'est d'ailleurs pas entièrement connue. Les neurophages ont-ils sur la cellule noble un rôle d'attaque offensive? Peuvent-ils la pénétrer? Certainement non, si elle a gardé son intégrité ; et, même désorganisée, il ne paraît pas que les cellules qui l'entourent puissent avoir sur elle une influence réellement destructive.

Dans la zone d'inflammation, les cellules nerveuses sont rapetissées, en état de chromatolyse ou même d'achromatose. Le protoplasma est chargé de granulations graisseuses et pigmentaires; le noyau est périphérique et homogène; les prolongements sont altérés ou même disparus. Les fibres nerveuses sont dissociées ; les gaines de myéline, irrégulièrement tuméfiées, laissent, par places, les cylindraxes à nu. Ceux-ci sont plus ou moins déformés, moniliformes ou même détruits.

D'autre part, à distance du foyer inflammatoire avec lésions vasculo-conjonctives et prolifération phagocytaire, des altérations, directement déterminées par l'agent toxi-infectieux, atteignent, on peut dire toujours, les éléments du tissu nerveux, d'une manière diffuse, et quelquefois sur des zones très étendues.

Dans cette *zone d'altérations minima*, on remarque des modifications chromatolytiques de cellules nerveuses, des troubles de la myélinisation des fibres nerveuses, une certaine décoloration des cylindraxes, une légère multiplication des noyaux névrogliques, un certain degré d'infiltration œdémateuse de la trame névroglique, qui peut survenir, on le sait, du fait d'une exsudation

vasculaire sous l'influence de l'agent toxique, sans l'intervention de l'oblitération vasculaire.

Évolution générale du processus inflammatoire. — Cette étude histologique des lésions de l'encéphalite aiguë n'est que l'exposé général de toutes les altérations que l'on peut observer, sans distinction des phases de la maladie. Or, il est nécessaire d'examiner maintenant quelle est l'évolution générale de ces altérations, et à quelle phase, à quel type de processus, correspondent les différents phénomènes dégénératifs et les diverses manifestations de la réaction des tissus.

Examinons d'abord le *mécanisme des altérations destructives.* Ainsi que l'a montré la série des expérimentations, des produits toxiques, le plus souvent d'origine microbienne, déterminent à la fois des lésions vasculaires et des altérations primitives ou secondaires du tissu nerveux.

C'est un fait aujourd'hui universellement reconnu que des produits toxiques peuvent déterminer des vascularites ; nous n'insisterons donc pas sur ce point, en examinant plutôt quels en sont les résultats. Ce sont tout d'abord les hémorragies, prenant surtout naissance au niveau des veinules, plus altérées en général que les artères, moins résistantes que celles-ci, et présentant en outre fréquemment un état d'hypertension provoqué par la thrombose concomitante des veines superficielles de l'encéphale.

Ce sont ensuite les thromboses, surtout et en premier lieu les thromboses veineuses, et, en second lieu, les thromboses artérielles. Hutinel, dans sa thèse d'agrégation de 1877, avait déjà attiré l'attention sur l'importance de ces thromboses veineuses dans la pathogénie des lésions nécrotiques. Or, ces thromboses veineuses et artérielles ont un résultat commun : d'abord l'œdème apportant par lui-même une sérieuse entrave à la nutrition cellulaire, et comprimant les capillaires ; ensuite, du seul fait de l'anoxémie, la nécrobiose, en premier lieu des cellules nerveuses nobles, les plus fragiles, en second lieu des éléments névrogliques eux-mêmes. Cette nécrobiose du tissu nerveux se manifeste presque toujours sous la forme de petits ramollissements disséminés, parsemant le tissu cérébral à côté des petites hémorragies, car ils sont déterminés par des obstructions de vaisseaux de petit calibre, obstructions qui souvent même sont incomplètes.

Mais dans la pathogénie de ce ramollissement du tissu cérébral intervient encore un autre facteur dont l'importance est indéniable : l'imprégnation des éléments nerveux par les substances toxiques elles-mêmes.

Le fait a été souvent observé pour la moelle : on sait que, dans certaines myélites dues à des toxi-infections particulièrement intenses, la nécrose cellulaire peut s'établir indépendamment de toute oblitération vasculaire et sans réaction

inflammatoire. De même, Zingerlé a montré que, dans la polioencéphalite de Wernicke, le tissu nerveux offre souvent une dégénération primitive. J'ai moi-même observé, avec Philippe[1], que dans certaines formes d'encéphalite des hémisphères, auxquelles j'ai donné le nom de *dégénératives*, le pouvoir réactionnel du cerveau vis-à-vis certains agents peut être si peu intense, que seules des lésions dégénératives sont constatées à l'autopsie. Faire la part de la nécrose d'origine toxique et de la nécrose anoxémique est d'ailleurs impossible, étant donné que ces manières d'être du processus s'associent toujours, l'agent toxique intervenant tout au moins pour mettre en état de moindre résistance les tissus qui auront ensuite à souffrir de l'obstruction vasculaire ; et l'on voit souvent, sur un même cerveau, des lésions de dates évidemment différentes, et dont les caractères évolutifs diffèrent également : lésions primitives subaiguës, toxiques, du tissu nerveux et du tissu vasculo-interstitiel ; lésions secondaires aiguës, toxi-infectieuses, avec thromboses vasculaires et nécroses[1].

Mais à côté du processus dégénératif, et d'une façon pour ainsi dire concomitante, prend place *le processus d'élimination phagocytaire*, avant celui de la réparation et de la cicatrisation, si ce dernier a lieu. S'il existe, en effet, des encéphalites purement dégénératives, sans réaction diapédétique et proliférante, ces faits n'appartiennent pas à cette forme d'encéphalite aiguë, avec hémorragies et ramollissement, que nous avons en vue dans cette description. La réaction de l'organisme se manifeste, comme nous l'avons vu dans la description histologique, par la diapédèse leucocytaire, la prolifération vasculo-conjonctive et névroglique. L'afflux leucocytaire paraît être le premier de ces phénomènes réactionnels ; il peut même être le seul, dans certains processus particulièrement rapides, où l'on voit une énorme infiltration de polynucléaires dans les gaines adventitielles. Mais on sait que la résistance de ces éléments n'est pas très considérable, et il s'associe bientôt, à cette diapédèse, une prolifération des éléments lympho-conjonctifs, plus résistants et plus actifs.

Nous avons vu que le type de ces éléments est multiple ; et il ressort de leur étude que, si aucun d'eux ne possède une spécificité vis-à-vis tel ou tel agent toxi-infectieux, du moins la prédominance de l'un ou de l'autre de ces types est en rapport avec le degré d'intensité, la virulence de l'agent pathogène, en un mot qu'elle correspond à la « qualité de l'inflammation ». Il serait prématuré d'établir, à l'heure actuelle, une hiérarchie des processus encéphalitiques en se basant sur la présence dominante de tel ou tel de ces éléments. Toutefois nous savons déjà que la prédominance de la prolifération lympho-conjonctive sur la diapédèse hématogène est redevable d'un processus

1. THERMANN. Arb. aus d. Pathol. Inst. d. Univ. Helsingfors ; in HOMEN, *Rapport au Congrès de Budapest*, 1909.

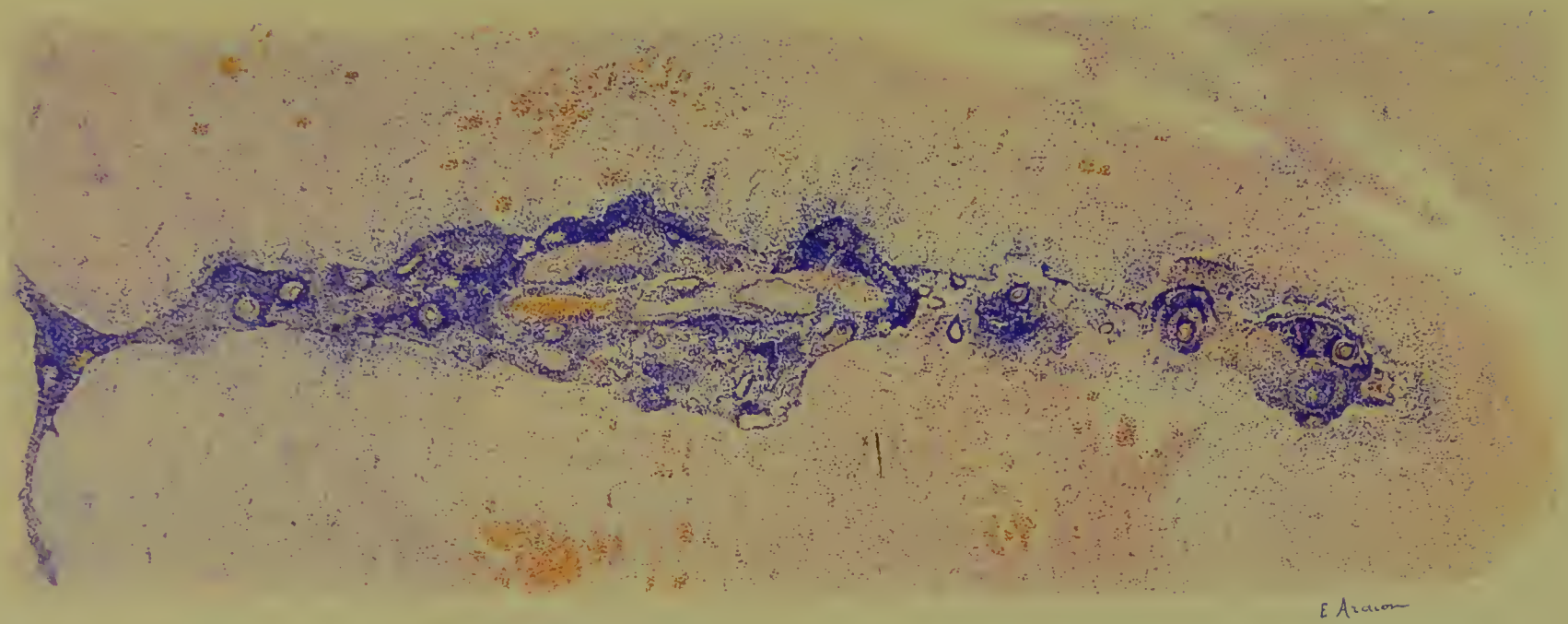
à évolution moins rapide. La cellule plasmatique, en particulier, répond à une évolution subaiguë, sous l'influence d'une virulence plus intense, peut-être, que celle qui fait apparaître la cellule ronde. La cellule épithélioïde enfin paraît caractériser des processus encore moins virulents et d'évolution primitivement subaiguë.

Dans ce processus de phagocytose et d'élimination, il faut encore faire une place à la prolifération névroglique, dont nous avons vu les éléments se charger à leur tour de granulations graisseuses ; mais cette réaction gliogène, ne vient qu'après les réactions hématogène et histiogène ; la névroglie est plus lente à proliférer ; et ses éléments sont de médiocres phagocytes. D'ailleurs, tous ces éléments de prolifération et de diapédèse ont un rôle commun : l'élimination des produits de dégénération par les voies sanguines et lymphatiques, phénomène dont le mécanisme intime nous est encore inconnu.

Dans l'évolution générale de l'encéphalite, la troisième phase histologique est celle de *la réparation*. Si l'élément névroglique n'intervient que pour une part peu considérable dans la phagocytose, par contre, nous le voyons prédominer dans le processus de cicatrisation. C'est d'abord un feutrage de plus en plus épais de fibres névrogliques autour des espaces cellulo-vasculaires : puis l'établissement d'un tissu de sclérose, dans lequel domine en général l'élément névroglique, à trames serrées, et où l'élément mésodermique, cellulo-vasculaire, intervient plutôt à titre nourricier de l'élément névroglique, sous forme d'un réseau vasculaire de néoformation.

Nous n'insisterons pas davantage sur l'histogénèse de ce tissu de cicatrice, qui entraîne à sa suite des lésions irritatives et des dégénérations secondaires, et qui peut persister longtemps dans sa tendance proliférante, évoluant ainsi pour son propre compte. Nous savons qu'un bon nombre de cas de *sclérose atrophique*, de *pseudo-porencéphalie* [1], de *sclérose cérébrale hypertrophique* même, sont des reliquats de semblables encéphalites aiguës ou subaiguës de l'enfance ; de même les *scléroses en foyers disséminés* ou certaines formes de *sclérose pseudo-systématique* peuvent dériver des encéphalites ou des méningo-encéphalo-myélites des adultes. Mais, à ce propos, nous devons tout au moins poser cette question, fortement agitée depuis quelques années, de savoir si de pareilles encéphalo myélites disséminées peuvent aboutir à la *sclérose en plaques*. Un certain nombre de faits paraissent actuellement justifier cette opinion : Maas, en 1905, présentait une malade ayant tous les symptômes de la sclérose en

1. Il est une forme de méningo-encéphalite qui éclaircira certainement cette question des pseudo-porencéphalies : c'est la méningite séreuse circonscrite, accompagnée généralement d'un certain degré d'encéphalite sous-jacente, et dont Axhausen, Unger, Emerson ont, depuis quelques années, publié plusieurs observations. J'ai récemment relaté, avec M. H. Claude, un fait de ce genre, absolument caractéristique.



Méningo-encéphalite subaigüe chez un tuberculeux. Dans les méninges, abondante néoformation vasculaire et endartérite sténosante; autour des vaisseaux, infiltration de mononucléaires, plasmazellen et matzellen; abondante prolifération des éléments fixes; parties nécrosées. Dans les parties voisines du cerveau, zones de ramollissement jaune, avec lésions dégénératives et nécrose légère de la substance corticale; sur une étendue de plusieurs centimètres, autour du foyer principal, lésions d'encéphalite hémorragique.

H. Delarue, Éditeur

plaques, et chez laquelle Oppenheim avait auparavant diagnostiqué une encéphalomyélite aiguë. J'ai publié à la Société de neurologie, avec Claude et Lejonne, des observations analogues. Toutefois, ces faits cliniques seraient insuffisants à justifier cette théorie, si certains caractères histologiques ne venaient l'appuyer à savoir : la tendance bien connue de certaines scléroses cicatricielles à éliminer progressivement l'élément mésodermique pour tendre vers la sclérose névroglique pure ; la présence, dans certains faits de sclérose en plaques, de foyers inflammatoires types, offrant tous les intermédiaires avec la plaque de sclérose névroglique pure ; la présence de cellules plasmatiques dans certaines scléroses en plaques[1].

Cette précédente description s'applique à la forme d'encéphalite aiguë le plus souvent observée, la *forme hémorragique* et dégénérative. A côté de celle-ci, on peut distinguer, suivant la prédominance de tel ou tel caractère, *des types œdémateux, diapédétique, hyperplastique.*

L'œdème, tout au moins en certaines places, peut donner à la substance cérébrale un aspect particulier que j'ai décrit avec Cestan. (Observation I.) En ces points *d'encéphalite œdémateuse*, outre les thromboses veineuses et quelques hémorragies interstitielles, on constate surtout un élargissement considérable des espaces périvasculaires et péricapillaires, et une infiltration accentuée du stroma névroglique, par une exsudation qui tuméfie les gaines de myéline et les cylindraxes et élargit les espaces péricellulaires. Par contre, la diapédèse leucocytaire est très minime et la névroglie ne présente qu'une prolifération peu active.

Les oblitérations veineuses, plus ou moins complètes, entrent évidemment pour une certaine part dans la production de ces altérations œdémateuses : toutefois, comme ces dernières peuvent exister indépendamment de toute oblitération vasculaire, il faut admettre, dans leur production, l'existence d'un autre facteur, l'action des produits toxiques eux-mêmes, mise en relief par Schmauss pour les infiltrations séreuses du tissu nerveux médullaire.

Considérée sous cette forme, l'encéphalite aiguë est d'ailleurs à rapprocher de certains œdèmes circonscrits et localisés du cerveau, constatés à l'autopsie de malades frappés d'accidents paralytiques au cours du diabète et de l'urémie surtout, œdèmes que l'on doit rapporter tant à l'influence directe des produits toxiques qu'à celle des troubles circulatoires.

D'autre part, la réaction diapédétique et conjonctive prédomine parfois de beaucoup sur les lésions vasculaires, principalement dans les processus d'inflammation moins violents que ceux qui déterminent l'encéphalite hémorra-

1. Lejonne et Lhermitte. Nature inflammatoire de certaines scléroses en plaques. (*L'Encéphale*, mars 1909.)

gique. « A l'autopsie d'infectés ayant succombé à la suite de manifestations délirantes, il est très fréquent de constater, dans l'écorce cérébrale, disent Laignel-Lavastine et Voisin[1], avec une intégrité complète des méninges, une infiltration diffuse de petites cellules rondes dans le parenchyme, et des lésions chromatolytiques des cellules nerveuses. » Une certaine prolifération vasculaire et périvasculaire, de petites hémorragies même, peuvent se rencontrer en certains points, mais la caractéristique de cette *encéphalite diapédétique* est l'infiltration d'éléments phagocytaires, surtout à type polynucléaire, du moins au début. Ce processus inflammatoire est fréquent au cours des maladies infectieuses ou toxiques à manifestations cérébrales; je l'ai autrefois signalé dans les chorées graves: et Dupré et Camus, Claude et Rose l'ont, récemment observé, avec plus de précision, dans des chorées mortelles.

L'encéphalite diapédétique établit ainsi la transition entre les processus inflammatoires aigus dégénératifs et hémorragiques et les différents degrés de réaction cérébrale diffuse étudiés au chapitre des *délires aigus*. De la discussion au congrès de Limoges de 1901, des recherches de Ballet et de ses élèves, il ressort, en effet, que ce syndrome de délire aigu répond à des types réactionnels variables, suivant le degré d'intensité des lésions chromatolytiques de la cellule nerveuse et des altérations conjonctivo-vasculaires, sans qu'on puisse faire de séparation tranchée entre les processus interstitiels et les processus parenchymateux. Ainsi le délire aigu peut être la manifestation, soit d'altérations très diffuses et très légères des cellules de la corticalité, soit d'une véritable encéphalite diapédétique diffuse, parfois même avec des lésions vasculaires, décrites par Préobajenski, à laquelle s'ajoute d'ordinaire une inflammation méningée plus ou moins marquée.

La forme hyperplastique de l'encéphalite avait été observée par Hayem. Friedmann reprit sa description, et j'en ai moi-même étudié, avec Philippe, un certain nombre d'observations. Outre les altérations banales des cellules nobles, elle présente, comme éléments caractéristiques, des amas de cellules volumineuses, polygonales, les cellules épithélioïdes, tassées les unes contre les autres et souvent chargées de granulations graisseuses; certains de ces éléments paraissent ne former qu'une seule masse protoplasmique contenant jusqu'à huit ou dix noyaux. D'autre part, les altérations vasculaires, portant sur toute l'épaisseur des vaisseaux, consistent en un épaississement scléreux considérable; et il existe dans le tissu d'hyperplasie une néoformation capillaire embryonnaire accentuée.

Par son évolution d'emblée subaiguë, presque chronique, cette forme se

1. Laignel-Lavastine et Voisin. Anatomie pathologique et pathogénie de l'encéphalite aiguë. (*Arch. de méd. expérim.*, janv. 1907.)

distingue des encéphalites aiguës évoluant vers une hyperplasie cicatricielle; mais les rapports entre ces deux types inflammatoires restent encore à préciser.

Une dernière remarque s'impose : les caractères, l'évolution de l'encéphalite ne diffèrent point d'une manière essentielle suivant les différentes toxi-infections qui en sont la cause. Et à ce point de vue, il faut noter que *la tuberculose* elle-même peut créer une encéphalite hémorragique et dégénérative, ne différant pas du type général. De semblables observations ont été publiées par Préobajenski, par Bombicci, plus récemment par Gougerot[1] et par moi-même avec mon collaborateur Alquier : l'encéphalite (non folliculaire) de la tuberculose peut présenter tous les éléments inflammatoires du type général, plasmazellen en particulier; le plus souvent alors, on ne trouve pas de cellules géantes, cependant elles peuvent coexister avec l'encéphalite aiguë hémorragique (Bombicci[2]).

Les méningo-encéphalites. — Nous avons vu précédemment qu'à l'autopsie d'un assez grand nombre de *méningites bactériennes et de méningites tuberculeuses*, on constate la présence de foyers de ramollissement hémorragique du tissu cérébral, non seulement dans la partie superficielle de la substance grise des circonvolutions, mais encore dans les régions profondes. Ces lésions de l'encéphale dans les méningites ont été, pendant longtemps, quelque peu délaissées, et mon ancien interne, M. Courtellemont[3], a eu le mérite, en réunissant les accidents que l'on nomme communément « séquelles de méningites », d'attirer l'attention sur l'importance de ces lésions des centres nerveux.

Cependant, le mécanisme physio-pathologique de ces lésions encéphaliques prête à discussion. Il fut classique de considérer ces lésions comme étant produites par l'oblitération des vaisseaux méningés, c'est-à-dire comme de simples ramollissements par thrombose. Or, ne doit-on pas les attribuer à un processus encéphalitique, primitif ou secondaire à la méningite, mais ayant son autonomie? A la vérité, l'histologie des lésions d'encéphalite et de ramollissement thrombosique est assez analogue, comme nous le verrons plus loin, pour que la confusion puisse être faite; toutefois, l'infiltration abondante des gaines des veinules par des polynucléaires, la présence de cellules inflammatoires, comme les plasmazellen, sont déjà en faveur de la nature réellement inflammatoire de ce processus. Mais n'en est-il point d'autres

1. Gougerot. Encéphalite aiguë bacillaire non folliculaire. (*L'Encéphale*, mars 1909.)

2. Bombicci. Encéphalite hémorragique tuberculeuse. (*Rivista sperim. di freniatria*, 1902-1903.)

3. Courtellemont. Accidents nerveux consécutifs aux méningites aiguës. (*Thèse de Paris*, 1904.)

preuves, qui sont les suivantes : dans certaines méningites, à évolution très rapide, on peut voir des foyers de ramollissement cérébral à une phase déjà avancée; certains de ces foyers, miliaires ou plus volumineux, se constituent, dans beaucoup de cas, à une distance très éloignée des lésions de méningite, et surtout dans des points qui sont en dehors du territoire des veines ou artères plongeant dans la méningite; enfin, la fréquente distribution des foyers, sous une forme miliaire, est bien distincte de la nécrose corticale en nappe, ordinairement constatée dans les méningites, et témoigne de ce qu'ils ne sont pas déterminés par la thrombose des gros rameaux vasculaires superficiels, mais par l'obstruction inflammatoire et disséminée des vaisseaux terminaux.

Récemment encore, je publiais un cas de ce genre, avec H. Claude[1], concernant une méningite séreuse circonscrite de la corticalité cérébrale, et accompagnée, d'une part, d'altérations diffuses des éléments nerveux, d'autre part, de foyers miliaires d'encéphalite subaiguë, atteignant la substance grise et la substance blanche des circonvolutions, et même le noyau de la troisième paire. Ces faits sont fréquents; et l'on sait, d'ailleurs, que dans certaines épidémies de méningite, on a pu observer des foyers d'encéphalite considérables, à côté d'une réaction méningée peu importante, et incapable d'avoir déterminé la thrombose vasculaire pouvant provoquer un semblable ramollissement. Mais, en outre, il faut bien remarquer que ce ramollissement est bien loin d'être toute l'encéphalite; et que le processus inflammatoire du tissu nerveux, qui coexiste avec la méningite, peut être du type diapédétique, sans thromboses, ni hémorragies, du moins en certains de ses points; et dans ce cas, il faut bien admettre encore l'existence d'un processus inflammatoire autonome de l'encéphale.

Resterait à savoir si, pathogéniquement, ce processus est toujours secondaire à la méningite, comme l'admet Pierret, qui a fort justement mis en relief la propagation inflammatoire, par les gaines lymphatiques périvasculaires jusqu'aux espaces d'Obertheiner. MM. Claude et Lejonne[2], ont récemment repris cette question au point de vue expérimental; en déterminant des irritations méningées locales, aseptiques, ils ont voulu observer si, parallèlement ou consécutivement, les centres nerveux réagissaient, et de quelle manière. Or, l'injection de substances irritantes, seulement au niveau des méninges, a provoqué non seulement une forte réaction méningo-encéphalitique locale, en îlots, mais encore des foyers d'encéphalite à distance, les uns à tendance prolifé-

1. Raymond et H. Claude. La méningite séreuse circonscrite de la corticalité cérébrale. (*Semaine médicale*, 8 décembre 1909.)

2. Claude et Lejonne. Lésions encéphaliques expérimentales par irritation méningée. (*Société de biologie*, séance du 27 mars 1909.)

rante, les autres allant jusqu'au ramollissement hémorragique, et survenant très rapidement. Et ils en concluent que ces lésions, indépendantes dans leur formation des lésions méningées, sont dues à la propagation, artérielle surtout, de l'agent irritant; ce sont donc des lésions en réalité primitives. Je crois, d'ailleurs, qu'il n'est guère de distinction à faire entre des lésions de l'encéphale provoquées, simultanément avec des lésions méningées, par l'agent toxi-infectieux charrié par le torrent circulatoire, et les lésions de l'encéphale provoquées secondairement, par un agent toxi-infectieux venant, par voie artérielle ou lymphatique, de la localisation primitive de l'infection sur les méninges.

Mais ce qu'il faut bien mettre en relief, c'est l'importance que peuvent prendre, dans la suite, de telles altérations encéphalitiques disséminées, légères, et ayant passé inaperçues au milieu du cortège bruyant des symptômes de la méningite. Longtemps après la disparition des phénomènes aigus, elles continuent souvent à évoluer et à s'étendre sous une forme sclérogène; ce fait nous explique l'accentuation progressive de certains phénomènes, et même l'apparition de nouveaux symptômes, après la guérison de l'état méningé; et montre que l'altération des centres nerveux domine, quelquefois, la scène morbide, la méningite n'étant que la manifestation bruyante d'altérations d'importance secondaire. Et même il faut souligner ce fait, que des foyers expérimentaux d'encéphalite restent quelquefois latents pendant plusieurs mois, tout en continuant, cependant, à évoluer activement vers la sclérose avec lésions secondaires dégénératives; il jette un certain jour sur la pathogénie des affections nerveuses, succédant à plus ou moins longue échéance à un état méningé dont le sujet paraissait guéri.

Diagnostic anatomique entre l'encéphalite hémorragique et dégénérative et l'abcès du cerveau. — Nous avons vu précédemment, qu'au degré le plus accentué de son intensité, l'inflammation diapédétique peut aller jusqu'à provoquer la formation, autour des veinules surtout, de foyers miliaires purulents, quelquefois conglomérés en nodules ou même infiltrant le tissu avoisinant, plus souvent microscopiques, disséminés et rares parmi les lésions d'encéphalite hémorragique et diapédétique. (Préobajenski.) Ce stade ultime de l'évolution du processus d'encéphalite diapédétique, d'ailleurs exceptionnel, établit ainsi la transition entre cette dernière et l'abcès du cerveau proprement dit. Toutefois, si ces deux formes évolutives de l'inflammation cérébrale, *transformation purulente de l'encéphalite aiguë et abcès du cerveau* (c'est ainsi que les distingue Laignel-Lavastine dans un récent travail) s'identifient dans le mode intime de leur constitution, — diapédèse leucocytaire et nécrose parenchymateuse —, elles ne sauraient cependant

être confondues. La distinction doit donc persister entre l'encéphalite aiguë hémorragique et diapédétique et *l'encéphalite suppurée.*

En règle générale, le diagnostic anatomique est facile; bien différent des lésions précédemment décrites est l'abcès cérébral, plus ou moins circonscrit, et souvent entouré d'une membrane d'enkystement. Même lorsque l'encéphalite aiguë hémorragique a subi une transformation purulente, elle se distingue encore de l'encéphalite suppurée parce qu'elle constitue un processus toujours diffus, intéressant souvent plusieurs segments de l'encéphale et parfois la moelle, que les nodules purulents sont toujours disséminés dans un foyer d'inflammation hémorragique et diapédétique, que des lésions cellulaires dégénératives s'observent fréquemment, en dehors de toute inflammation vasculaire et de toute diapédèse, au delà des limites du foyer inflammatoire.

A vrai dire, d'ailleurs, ce n'est point tant dans leur histologie pathologique que dans leur pathogénie, qu'il faut chercher la raison de la distinction nosographique à établir entre ces deux processus inflammatoires. Tandis que l'abcès cérébral est le résultat d'une inflammation par intervention directe d'agents microbiens parvenus à l'encéphale par contiguïté, par voie veineuse, lymphatique, ou artérielle, l'encéphalite aiguë, considérée sous les différents types anatomiques que nous avons décrits : hémorragique, dégénératif, diapédétique, est surtout d'origine toxémique, déterminée par l'action sur le tissu cérébral de produits toxiques de diverses natures. De fait, en clinique, l'encéphalite suppurée survient toujours à titre de complication d'une catégorie d'affections, otites, ostéites craniennes, embolies septiques, qui ne donnent, pour ainsi dire, jamais naissance à l'encéphalite aiguë hémorragique.

Cliniquement, on peut donc opposer à l'encéphalite suppurée, ou abcès cérébral, l'encéphalite aiguë sans abcédation, bien que l'existence de certains cas, d'ailleurs exceptionnels, de transformation purulente de l'encéphalite aiguë hémorragique et diapédétique vienne établir une transition, plus histologique que clinique, entre les deux types d'inflammation du tissu cérébral.

Diagnostic entre l'encéphalite aiguë et le ramollissement cérébral ischémique. — D'ailleurs, dans un autre ordre d'idées, nous allons maintenant constater que ce terme d'inflammation, dans le sens de réaction phagocytaire, est commun à ces deux processus pourtant bien différents par leur étiologie : l'encéphalite aiguë et le ramollissement ischémique.

Nous arrivons, en effet, à cette question du diagnostic entre ces deux formes du ramollissement cérébral. J'ai dit plus haut combien cette question fondamentale avait suscité de controverses ; elle est loin d'être complètement élucidée ; et pourtant, depuis quelques années, les nouvelles connaissances que

nous avons acquises sur la cytologie pathologique lui ont apporté de nouvelles lumières.

On connaît les points de ressemblance évidents : les oblitérations vasculaires, les hémorragies interstitielles, l'état œdémateux du tissu cérébral, la présence des corps granuleux, les altérations nécrotiques des cellules et des fibres nerveuses. Quels sont donc alors les caractères différentiels? On ne saurait comprendre sous ce titre des signes, fort utiles pour un diagnostic, mais qui ne sont pas essentiels, comme les suivants : l'encéphalomalacie siège surtout sur les circonvolutions, les foyers d'encéphalite s'observent en tous points ; le ramollissement est en rapport avec un territoire artériel, il est le plus souvent unique ; l'encéphalite est indépendante, dans sa localisation, des territoires vasculaires; elle est le plus souvent en foyers multiples.

Les caractères distinctifs essentiels sont bien plus importants à considérer, mais nous verrons qu'ils prêtent à discussion. Il y a quelques années encore, on admettait qu'il existait, entre les deux sortes de ramollissement, considérés en eux-mêmes, des différences ressortissant à la nature des éléments cellulaires de diapédèse ou de prolifération des différents tissus. L'existence d'une diapédèse polynucléaire marquée, l'apparition des cellules épithélioïdes de Friedmann paraissaient inhérentes à l'encéphalite.

Or, cette question méritait d'être revisée complètement, en raison des faits qui montrèrent la présence de ces mêmes éléments dans des encéphalomalacies expérimentales et cliniques, et sans rapport avec une toxi-infection primitive ou secondaire. Récemment, au laboratoire de la Clinique de la Salpêtrière, MM. Lhermitte et Schaeffer [1] ont repris l'étude des phénomènes réactionnels du ramollissement cérébral aseptique, et de ses caractères différentiels avec l'encéphalite compliquée de ramollissement.

Ils ont montré que l'oblitération vasculaire est rapidement suivie d'un afflux leucocytaire, dont les éléments appartiennent surtout au groupe des polynucléaires, et en moins grande quantité au groupe des mononucléaires moyens. Cette réaction phagocytaire est donc analogue à celle de l'inflammation ; c'est le phénomène de l'inflammation lui-même. Dans une seconde phase, dans la phase d'élimination, la réaction se fait aux dépens de la prolifération des éléments des gaines adventitielles périvasculaires ; ces gaines lymphatiques entourent les vaisseaux de la périphérie du foyer d'un manchon de cellules du type « fibrolaste », et du type « polyblaste », en voie de permanente modification, et même de cellules dites « épithélioïdes ». La fin de la période d'élimination est marquée par l'apparition d'éléments cellulaires, soit à protoplasma peu abondant et à noyau très marqué, soit à

1. Lhermitte et Schaeffer. Les phénomènes réactionnels du ramollissement cérébral aseptique. (*Semaine médicale*, 19 janvier 1910.)

formes étoilées, et dérivant de la prolifération des éléments névrogliques. Ces éléments ont tous un but commun : l'élimination des déchets ; et tous aboutissent en définitive au corps granuleux, c'est-à-dire à la cellule phagocytaire remplie d'éléments graisseux, ou cellule lipophore ; ce sont donc, suivant les différents stades, des « phagocytes lipophores hématogènes, histiogènes, gliogènes ».

Et les auteurs font justement remarquer que ces différents processus qui accompagnent la nécrose cérébrale d'origine ischémique, loin de lui être particuliers, sont les mêmes que ceux que l'on rencontre dans les différentes réactions des tissus de l'encéphale, d'une part vis-à-vis des agents nécrosants aseptiques introduits par expérimentation, et d'autre part vis-à-vis des agents toxi-infectieux. Un certain nombre de caractères différentiels que l'on attribuait à l'encéphalite, par rapport au ramollissement ischémique, s'effacent donc de cette façon. Et cette analogie, que l'on constate entre les deux processus, tend encore à démontrer que le ramollissement, que l'on constate dans les foyers d'encéphalite, a son origine dans l'obstruction vasculaire ; il est vrai qu'il faudrait distinguer ce ramollissement des nécroses cellulaires directement provoquées par l'élément toxi-infectieux lui-même. Ainsi donc, l'encéphalomalacie serait, pour ces auteurs, un phénomène de nature univoque, et d'origine vasculaire ; mais l'encéphalomalacie de l'encéphalite n'est pas toute l'encéphalite, comme elle est tout le ramollissement ischémique, à moins que celui-ci ne se complique secondairement, et le fait est fréquent, d'altérations de nature toxi-infectieuse.

Dans l'encéphalite, à côté du processus d'élimination, relevant de la production des phagocytes lipophores, dont l'aboutissant commun est le corps granuleux, il est d'autres processus parallèles : d'une part la prolifération diffuse des éléments méningo-vasculaires, d'autre part les lésions primitives, dégénératives, des éléments nerveux nobles.

Dans l'encéphalite infectieuse, toutes les gaines vasculaires, depuis l'endothélium jusqu'aux tuniques adventitielles, prolifèrent activement, sauf dans les processus suraigus ; cette prolifération atteint surtout les veines et produit leur oblitération, tandis que dans le ramollissement ischémique, ce sont les lésions péri-artérielles qui dominent ; dans l'encéphalite encore, le processus diapédétique peut être assez important pour créer autour des veines de petits nodules miliaires, de polynucléaires presque exclusivement ; enfin, nous avons vu qu'il existait autour des vaisseaux et même à distance un élément qui, sans être spécifique, paraît jusqu'à ce jour être caractéristique d'un processus toxi-infectieux : la cellule plasmatique ou plasmazellen.

Ajoutons que l'agent toxi-infectieux, qui détermine l'encéphalite, ne va pas sans provoquer certaines réactions, plus ou moins violentes, sur les méninges.

sur les veines de la périphérie du cerveau ou sur les veines sinusiennes.

Enfin un dernier caractère différentiel est à considérer : c'est l'existence, dans l'encéphalite toxi-infectieuse, et d'une façon presque constante, d'abord de lésions inflammatoires diffuses, vasculaires et périvasculaires, n'atteignant pas le ramollissement, et dans lesquelles on peut voir le processus encéphalitique dans sa pureté, puisque la thrombose n'y est pas établie ; et ensuite de lésions encore plus légères, s'étendant diffusément dans tout le cerveau, et consistant en des altérations dégénératives, chromatolytiques, des cellules nobles du tissu nerveux, avec ou sans prolifération des cellules névrogliques. On ne rencontre jamais, en effet, un tel ensemble de lésions aiguës dans le ramollissement ischémique, même quand il est secondairement enflammé.

*
* *

Symptômes. Évolution. Formes cliniques.

Les symptômes de l'encéphalite aiguë diffèrent essentiellement suivant le siège du foyer inflammatoire. C'est pourquoi les diverses localisations du même processus sont, en général, décrites isolément aux chapitres qui traitent des maladies des hémisphères, de l'isthme de l'encéphale ou de la protubérance.

L'*encéphalite bulbo-protubérantielle ou paralysie bulbaire aiguë* et la *polioencéphalite supérieure de Wernicke ou méseneéphalite aiguë* sont très complètement étudiées dans les divers traités des maladies du système nerveux. Nous ne reviendrons donc pas ici sur leur description, et nous nous bornerons à étudier la symptomatologie de l'encéphalite des hémisphères.

Quant à la *localisation du processus sur le cervelet*, elle est trop rarement isolée pour qu'on puisse l'envisager séparément. Elle s'associe presque toujours, soit aux polioencéphalites supérieure ou inférieure, soit à l'encéphalite des hémisphères. Quand on reconnaîtra, dans le tableau clinique de l'encéphalite, les phénomènes relevant du syndrome cérébelleux, on soupçonnera l'existence de lésions inflammatoires soit dans le cervelet, soit dans les pédoncules cérébelleux, soit, d'une façon générale, dans les centres et les faisceaux participant au système de l'équilibration et du tonus. Mais il est difficile d'être plus précis.

La cérébellite aiguë cliniquement pure a, d'ailleurs, été plusieurs fois observée et reconnue pendant la vie (Batten). Loin d'être toujours mortelle, elle peut, au contraire, guérir, mais en laissant des reliquats plus ou moins

prononcés, consistant en des troubles cérébelleux plus ou moins nettement caractérisés.

La symptomatologie de *l'encéphalite des hémisphères* est rarement aussi caractéristique que celle de la mésencéphalite ou de la paralysie bulbaire aiguë. Les zones neutres étant incomparablement plus larges dans le cerveau que dans l'isthme de l'encéphale et la région bulbo-protubérantielle, il arrive souvent que les signes de localisation font défaut, et que la maladie évolue avec les seuls symptômes d'une réaction cérébrale diffuse.

D'autre part, la coexistence fréquente, avec l'encéphalite des hémisphères, de lésions méningées plus ou moins accentuées, d'une thrombose des sinus ou d'une phlébite des veines cérébrales, complique singulièrement le tableau symptomatique de cette localisation du processus inflammatoire.

Deux types cliniques de l'encéphalite des hémisphères méritent, tout d'abord, d'être séparés par la description : ils ont été distingués par Strümpell sous les noms de paralysie cérébrale infantile et d'encéphalite aiguë primitive des adultes. Des différences notables, dans la durée de la maladie et dans la symptomatologie de ses diverses phases, justifient en effet cette séparation. Comme nous le verrons, l'encéphalite des enfants affecte une allure plus régulière, plus uniforme; son début est, en général, brusque, et son évolution courte. Et l'on comprend que ses analogies avec la paralysie spinale infantile lui aient valu le nom de paralysie cérébrale infantile.

Sans qu'aucun caractère essentiel ne la distingue de la précédente, l'encéphalite de l'adulte est, au contraire, absolument atypique; les prodromes y sont fréquents, les symptômes, souvent imprécis, et la maladie évolue avec une variabilité d'allures vraiment déconcertante.

Si l'on envisage, d'autre part, les reliquats que laisse l'inflammation aiguë aux divers âges de la vie, on y trouve des différences encore plus grandes, s'expliquant par la diversité des troubles qu'exerce un même processus sur la constitution du cerveau, suivant que ce dernier est, ou n'est pas, dans sa phase de développement.

∴

Encéphalite aiguë des enfants. — L'encéphalite aiguë des enfants est surtout fréquente avant quatre ans. Son début, toujours bruyant, s'annonce en général par des convulsions éclamptiques généralisées, et sans autre caractère particulier que celui d'être remarquablement intenses et fréquentes dès les premiers jours. Quelquefois, les crises durent plusieurs jours, et l'enfant, ne reprenant pas connaissance dans leur intervalle, est dans un véritable état de mal. Ces accès peuvent durer un certain temps, avec de la fièvre, avant l'apparition d'autres phénomènes cérébraux. Dans quelques cas, comme l'ont

remarqué Concetti, Batten, quelque temps avant les symptômes cérébraux graves, peuvent apparaître, premiers symptômes d'excitation encéphalique, des convulsions cloniques, d'un membre ou d'un segment de membre, par accès de plus en plus répétés, pour aboutir soit à la contracture permanente de ce membre, soit à des convulsions généralisées. Ce phénomène est l'annonce certaine d'une localisation en foyer.

Les enfants plus âgés accusent de la céphalée; le délire nocturne et la rêvasserie diurne sont fréquents. La température oscille de 38,5 à 40°. Le pouls, rapide, reste régulier.

Il est un autre mode de début plus rare, sans convulsions, par une attaque apoplectiforme, avec perte de connaissance plus ou moins complète, suivie d'une paralysie mono ou hémiplégique, survenue brutalement dès l'ictus ou constituée progressivement dans la suite.

Quelquefois, enfin, le petit malade entre, d'emblée, sans période d'excitation, dans un état progressif de somnolence.

A ces modes de début différents, succède une torpeur progressive, à laquelle s'ajoute une contracture, en général permanente, d'un seul côté ou des quatre membres, avec mouvements convulsifs à type hémiplégique ou généralisés, ou bien encore cet état d'hypertonie musculaire tétaniforme, décrit par Marfan, chez le nourrisson. La déviation conjuguée de la tête et des yeux est assez fréquente; mais les paralysies oculaires sont très rares. Les troubles de la déglutition et de la succion, chez le nourrisson, persistant d'ailleurs longtemps parfois après la cessation des phénomènes aigus, apportent, en outre, une sérieuse entrave à la nutrition de l'enfant.

En règle générale, on ne constate pas les symptômes caractérisant la réaction méningée. Les phénomènes vaso-moteurs de la méningite, la raideur de la nuque, le signe de Kernig sont absents ou à l'état d'ébauche; les fontanelles sont normales, et le pouls régulier. L'un ou l'autre de ces symptômes a bien pu être observé dans des cas d'encéphalite pure, alors même que la ponction lombaire ne décelait aucun élément anormal dans le liquide céphalo-rachidien, — c'est ainsi que Concetti a parfois trouvé du signe de Kernig légitime, de l'opisthotonos, du strabisme, de l'inégalité pupillaire; — mais il faut retenir que l'ensemble du syndrome méningé ne se trouve jamais réuni chez un même sujet atteint d'encéphalite, sans méningite concomitante.

L'enfant peut succomber, en quelques jours, sous la violence des accidents cérébraux diffus; il entre alors dans un coma définitif avec hyperthermie, et meurt entre le deuxième et le cinquième jour.

Lorsque l'évolution est moins rapide, on assiste, en général, à une période plus ou moins avancée de la maladie, à l'éclosion d'accidents paralytiques, survenant dans le membre ou dans le côté du corps précédemment contrac-

turé ou agité de secousses convulsives. Le signe de Babinski, ou même l'extension constante du gros orteil, précède souvent la paralysie.

Une monoplégie ou une hémiplégie s'accusent alors, transitoires ou définitives, soit avec diminution des réflexes au début, soit avec leur exagération; l'état des réflexes est d'ailleurs très variable à cette période, et peut changer d'un jour à l'autre.

Cette phase de symptômes généraux et de phénomènes paralytiques est le plus souvent assez courte. Rapidement, en effet, la maladie s'affirme, soit vers une aggravation des manifestations cérébrales et la mort, soit vers leur amélioration. Cependant, cette période fébrile et aiguë de la maladie s'est quelquefois prolongée pendant plusieurs semaines, jusque pendant deux mois dans un cas de Strümpell.

Quoi qu'il en soit, après la chute de la température et l'amendement des phénomènes généraux, la guérison est encore loin d'être complète.

En dehors même des symptômes en foyer, émergeant du tableau clinique complexe jusqu'alors présenté par le petit malade, on constate souvent la persistance, pendant une période plus ou moins longue, de phénomènes nerveux diffus, comme la contracture plus ou moins généralisée, les spasmes des membres, du tronc et de la face, l'hyperesthésie ou l'hypoesthésie sensitivo-sensorielle.

Quelquefois enfin, après la cessation des phénomènes aigus, on observe toute une série de phénomènes parétiques et ataxiques, rappelant d'assez près la symptomatologie de la sclérose en plaques. Ils ont été mentionnés par Batten, Comby, Nil Filatow et Concetti; nous suivrons donc ces auteurs dans leur description. A la paraplégie complète qui suit la période aiguë succède une démarche lente, lourde, spastique et incertaine, parfois même titubante et véritablement ataxique. Les mouvements des membres supérieurs sont également hésitants, incoordonnés et accompagnés d'un tremblement intentionnel. La parole est embrouillée, lente, scandée; et, chez les jeunes enfants particulièrement, la déglutition reste longtemps difficile. Le nystagmus est fréquent. Les réflexes tendineux restent longtemps exagérés, et les réflexes cutanés abdominaux sont souvent absents. L'intelligence ne revient que très graduellement à la normale. Tous ces phénomènes, indiquant évidemment la présence de lésions disséminées dans tout le névraxe, peuvent durer plusieurs mois; mais, chez l'enfant, il est très peu d'observations dans lesquelles ce syndrome de sclérose disséminée diffuse ait persisté définitivement.

Comme ces manifestations diffuses, les symptômes en foyer, hémiplégies ou monoplégies, peuvent rétrocéder, en totalité ou en partie, quelquefois après plusieurs mois; mais plus souvent, et contrairement aux manifestations diffuses, ils se constituent d'une façon permanente. Ces reliquats des encépha-

lites aiguës de l'enfance rentrent dans le chapitre bien connu des encéphalopathies infantiles, et je ne m'attarderai pas à leur description. Ce sont, d'une part, les paralysies spastiques, monoplégies, hémiplégies, diplégies, contractures, syndromes de Little cérébraux, pour l'étude desquels je renvoie à la thèse de Cestan. Ce sont, d'autre part, les athétoses, tremblements, mouvements choréiques ou ataxiques persistants. Ce sont encore les troubles intellectuels : excitation cérébrale simple, arrêt de développement des fonctions psychiques et affaiblissement des facultés précédemment acquises, de l'arriération à l'idiotie. Ce sont enfin les accès convulsifs épileptiformes, dont la persistance est encore un facteur d'aggravation du déficit intellectuel, par suite de la production, lors des accès, de petites hémorragies sous-pie-mériennes, aboutissant à la formation de foyers de sclérose superficielle interrompant la couche des fibres tangentielles (Alquier).

Nous avons fait ici la description des formes graves de l'encéphalite de l'enfance, c'est-à-dire de celles que l'autopsie, ou la persistance de symptômes manifestes de lésions cérébrales en foyer, permettent d'identifier. Or, il se place certainement à côté d'elles des formes plus bénignes et aussi plus fréquentes. Lorsque, chez un enfant, éclatent des symptômes cérébraux fébriles de quelque durée, auxquels on a jusqu'ici donné le nom de convulsions fébriles, de congestions cérébrales, etc., on doit, à mon avis, penser que le substratum anatomique de ces phénomènes, même suivi d'une guérison en apparence complète, consiste bien plus souvent en un certain degré d'inflammation diffuse ou circonscrite qu'en un simple état de congestion cérébrale.

* * *

Encéphalite aiguë et subaiguë de l'adulte. — L'encéphalite aiguë et subaiguë de l'adulte, qu'elle apparaisse d'une façon primitive ou secondairement à une infection ou à une toxémie préexistantes, se présente suivant la cause, le terrain sur lequel elle évolue, la diffusion ou la localisation des foyers, leur siège, l'intensité des phénomènes généraux et la durée de son évolution, avec une grande variabilité d'aspect qui complique sa description.

Modes de début. — Dans la règle, la maladie entre en scène d'une façon rapide, mais progressive. Un convalescent de grippe, par exemple, ressent depuis plusieurs jours des frissons violents et répétés, des céphalées, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles; il a des nausées et des vomissements et la température s'élève. Peu après ces phénomènes d'invasion, traduisant surtout l'infection générale, de réels symptômes cérébraux apparaissent. Ce sont, avec la céphalée, des signes d'excitation intellectuelle : délire, jactation, et d'irritation des zones motrices : trémulation, agitation des membres, convulsions localisées et contracture, quelquefois même un peu de

trismus, de dysphagie, de raideur de la nuque. De même que chez les enfants, ce dernier symptôme est rarement très marqué. Le signe de Kernig est encore plus exceptionnel dans les formes pures.

Une autre modalité consiste en la précession des symptômes fébriles et paralytiques par une période prodromique de quelques semaines, en général marquée par de la céphalée, de l'insomnie, des vertiges. Cette phase initiale peut encore se traduire sous la forme d'une somnolence tenace et progressive. Quelquefois encore, ce sont des accès répétés de « congestion cérébrale » (Gangitano); ou bien des crises comitiales espacées. Dans quelques cas enfin, des signes cérébraux diffus précèdent d'assez loin les symptômes des lésions en foyer : troubles moteurs et troubles de la marche, transitoires; troubles de la parole, manifestations sensorielles; ou même des phénomènes intellectuels, délires passagers, agitation maniaque, et, plus souvent, états confusionnels plus ou moins marqués.

Lorsque ces manifestations prodromiques à long terme précèdent de plusieurs mois, comme dans le cas de Mollard et Cade, l'apparition des phénomènes aigus, l'on ne peut évidemment les considérer comme faisant partie de l'évolution même de l'encéphalite aiguë. Il faut plutôt voir en elles la traduction de lésions vasculaires ou d'altérations cellulaires dégénératives, processus subaigu ou chronique dont l'origine peut être trouvée dans une intoxication ancienne, de source variable. Les phénomènes aigus surajoutés, survenant sur ce terrain de moindre résistance, et dus à une toxi-infection nouvelle, rentrent seuls dans le cadre de l'encéphalite que nous décrivons.

Phase des phénomènes paralytiques. — Après ce début d'allure variable, et présentant des difficultés considérables pour le diagnostic, l'encéphalite aiguë s'accuse alors par des caractères plus manifestes.

Les symptômes d'infection générale sont, à cette période, plus ou moins marqués. La température est le plus souvent élevée; mais il n'existe pas de type fébrile bien caractéristique. Le plus fréquemment observé semble être le type continu, oscillant autour de 39°; mais parfois la fièvre est à grandes oscillations, à défervescences quotidiennes, matutinales ou vespérales, comme Murat[1] l'a indiqué à plusieurs reprises. Il est rare, contrairement à ce qui s'observe au cours des mésencéphalites, que la température ne s'élève pas au moins pendant quelques jours; cependant le fait a été constaté.

Le pouls, le plus souvent rapide, ne suit pas exactement la marche de la température; mais dans l'encéphalite pure, sauf à la période terminale, il reste d'ordinaire régulier et soutenu. La respiration devient fréquente, mais sans irrégularités.

1. Murat. *Thèse de Lyon*, 1895. *Gazette des hôpitaux*, 4 décembre 1906.

Les vomissements, la rétraction du ventre sont rarement observés. Les exanthèmes polymorphes, l'herpès, la splénomégalie ont été quelquefois constatés dans des cas d'encéphalite survenant au cours d'épidémies de méningite épidémique.

A ce moment, la forme de réaction cérébrale le plus souvent observée, quel qu'ait été le mode de début, est une somnolence profonde allant jusqu'à l'état comateux; les yeux sont en mydriase, les réflexes tendineux et cutanés sont affaiblis.

C'est alors que surviennent les signes d'une lésion en foyer. On assiste d'ordinaire au développement progressif de symptômes paralytiques (généralement une hémiplégie, plus rarement une monoplégie, contrairement à ce qui se passe chez l'enfant); la paralysie s'accompagne assez souvent d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux. Très fréquemment, d'ailleurs, les symptômes paralytiques sont précédés de phénomènes d'irritation de la voie pyramidale, fait assez caractéristique de la maladie. Ce sont : la rigidité, la contracture « uni » ou bilatérale, des tiraillements convulsifs des membres, des secousses localisées ou des crises d'épilepsie jacksonienne, des mouvements choréiques, ataxiques, athétosiques. J'attire en outre l'attention sur un symptôme très particulier, que j'ai observé dans un cas d'encéphalite avec méningite séreuse circonscrite, mais qui me paraît propre à l'encéphalite; ce sont des mouvements cloniques, rythmiques, se manifestant sur plusieurs groupes musculaires, et au nombre de 50 à 60 par minute, et qui persistèrent jusqu'à la mort. Ils atteignaient dans ce cas les muscles du cou, de la nuque et des bras.

L'exagération des réflexes d'un ou deux côtés du corps, le signe de Babinski ou même l'extension constante du gros orteil, le signe d'Oppenheim, parfois plus évident que le précédent, la trépidation spinale « uni » ou bilatérale sont fréquents, et précèdent même la contracture ou la paralysie.

Tous les symptômes cérébraux caractérisant une lésion en foyer ont pu être observés, associés ou non à l'hémiplégie. Ce sont : la dysarthrie, très fréquente, l'aphasie, l'hémianopsie, les troubles pseudo-bulbaires, beaucoup plus rares.

Assez souvent, en l'absence de signes en foyer, l'ataxie des mouvements, le nystagmus, les troubles de la parole et de l'équilibration dominent la scène. Ils peuvent être sous la dépendance de lésions d'encéphalite disséminée. Toutefois, lorsque les troubles de l'équilibre et de la synergie sont particulièrement marqués, ils indiquent des lésions du cervelet ou de ses pédoncules.

Enfin, en dehors des troubles visuels par lésions d'encéphalite, on constate, dans certains cas, une hyperémie de la papille, dont les veines sont sinueuses et dilatées, traduisant une névrite optique associée à l'encéphalite.

Évolution. Terminaisons. — L'évolution de cette encéphalite aiguë de l'adulte est aussi variable que son mode de début. Elle peut évoluer en quelques jours vers la terminaison fatale, annoncée par le coma et l'élévation progressive de la température.

D'ordinaire moins foudroyante, l'affection peut se prolonger pendant une, deux, trois semaines. Mais, à l'époque où Leichtenstein écrivait « qu'on doit considérer comme exceptionnelle l'évolution prolongée au delà de quinze jours », on ne connaissait pas encore les formes prolongées qu'Oppenheim, depuis, a bien mises en lumière. Cet auteur a cité des cas où, pendant deux mois et plus, des symptômes généraux et cérébraux diffus ont passé par des phases d'augmentation et de diminution, et dans lesquels la fièvre prit une allure rémittente. Dans un cas de Claude et Lejonne, la durée des accidents aigus ou subaigus fut de plus de trois mois [1].

Le même auteur a signalé des récidives longtemps après la guérison complète ou apparente des premières manifestations.

On sait, d'ailleurs, que chez un individu atteint de sclérose cérébrale, reliquat d'une lésion aiguë de l'enfance, peut éclater, à l'âge adulte, une ou plusieurs poussées d'encéphalite aiguë.

Quand l'encéphalite n'évolue pas vers la mort, la guérison n'est, en général, que très relative. Les symptômes de lésions en foyer, acquis pendant la période aiguë, persistent, d'ordinaire, à l'état de reliquats définitifs, sous la forme d'hémiplégie flasque, puis spasmodique, de troubles de la parole, d'hémianopsie, etc. Les hémianesthésies persistantes sont exceptionnelles.

L'apparition plus ou moins tardive de mouvements pathologiques, superposés ou non à des troubles paralytiques (chorée, ataxie, athétose), la persistance de crises d'épilepsie jacksonienne localisée ou généralisée sont relativement fréquentes. Le fait s'explique par la tendance, qu'a le processus encéphalitique éteint, à déterminer la formation d'un tissu de sclérose; lorsque le faisceau pyramidal n'a pas été atteint primitivement par une lésion destructive, il peut ainsi être irrité secondairement par l'extension d'un processus sclérosant.

Dans les cas où l'encéphalite aiguë n'a donné lieu qu'à des symptômes diffus, sans localisation déterminée, il est possible qu'elle se termine par la disparition complète de ces symptômes : plus souvent elle laisse des reliquats indélébiles. Quoi qu'il en soit, les symptômes diffus de la phase aiguë ne s'atténuent que très lentement, mettant quelquefois des mois à s'effacer.

Trois symptômes persistent surtout pendant cette longue convalescence :

1. Claude et Lejonne. Sur une affection méningo-encéphalique de nature mal déterminée. (*Revue neurologique*, 15 mai 1907.)

la faiblesse des membres inférieurs, allant parfois jusqu'à la paralysie, avec ou sans exagération des réflexes et contracture; l'incoordination des mouvements, et les troubles de l'équilibration, phénomènes auxquels on peut joindre le nystagmus, la parole lente et scandée, le tremblement intentionnel; et enfin les troubles intellectuels, généralement sous la forme d'un état confusionnel avec amnésie et quelquefois gâtisme.

D'ailleurs, ces phénomènes de la période secondaire se groupent de façons très différentes. Suivant que les symptômes prédominants sont du domaine somatique ou du domaine intellectuel, les malades réalisent alors des syndromes variés, mais rappelant souvent d'assez près la sclérose en plaques ou la démence paralytique.

Dans cette description générale de la maladie chez les adultes, je me suis efforcé de faire ressortir la variabilité des symptômes, la diversité de leur groupement, le caractère essentiellement atypique de l'évolution.

Mais il est d'autres cas encore qui s'éloignent assez de ce tableau morbide pour être décrits séparément, comme des formes rares de l'affection.

* * *

Formes cliniques. — J'ai décrit en 1900, avec mon collaborateur Philippe, une forme d'encéphalite observée par nous chez les vieillards, et quelquefois aussi chez l'adulte, comme dans notre deuxième observation : la *forme apoplectique*. En pleine santé, ou au cours d'un infection pulmonaire, le plus souvent, se déroule une première période prodromique : douleurs de tête, asthénie psychique et physique, incohérence des idées. Puis, symptôme capital de la maladie, apparaît une hémiplégie motrice précédée ou non d'un ictus. La mort survient ensuite dans le coma, avec élévation de température terminale. Cette forme d'encéphalite rappelle évidemment, par bien des points, la symptomatologie du ramollissement cérébral à évolution progressive, et c'est l'examen histologique seul qui permettra, tout au moins dans les cas récents, d'établir un diagnostic rétrospectif.

Les troubles psychiques, qui manquent rarement dans les formes prolongées, prédominent quelquefois, soit au début, soit même pendant toute l'évolution de l'affection. Ils réalisent alors le tableau de la confusion mentale, plus rarement celui du délire aigu; et Préobajenski signale des cas où les manifestations psychiques ont évolué d'une façon subaiguë, avec un caractère démentiel, traversées de périodes d'excitation. Pour cet auteur, l'encéphalite hémorragique, dans sa forme psychopathique, a sa place en psychiatrie, tout comme la syphilis cérébrale. Depuis, Klippel, Claude et Rose ont publié des observations analogues d'encéphalite aiguë ou subaiguë à *forme de confusion*

mentale, dans lesquelles les troubles psychopathiques constituaient tout le tableau morbide. Peut-être la localisation des lésions dans le lobe frontal et le corps calleux peut-elle expliquer ces formes? En tout cas, on voit toute l'importance que prend en psychiatrie ce type de confusion mentale, surtout lorsqu'il évolue vers un état démentiel[1].

Formes complexes. — Chez l'adulte, comme chez l'enfant, nous n'avons envisagé jusqu'ici que l'encéphalite isolée des hémisphères, en ajoutant seulement à sa description quelques mots sur la participation du cervelet ou de ses pédoncules au processus inflammatoire.

Or, les observations sont nombreuses dans lesquelles plusieurs segments de l'encéphale ont été atteints simultanément. Très fréquentes sont les associations d'une polioencéphalite supérieure aiguë de Wernicke et d'une polioencéphalite inférieure aiguë. D'autre part, l'adjonction, à la polioencéphalite inférieure, de lésions médullaires de même origine et de même type anatomique, est d'observation courante.

Plus rares, à la vérité, sont les cas où les lésions inflammatoires atteignent à la fois les hémisphères cérébraux et les segments inférieurs de l'encéphale ou la moelle épinière. Toutefois, ce que P. Marie prévoyait en 1892 a été vérifié depuis, à savoir la possibilité de l'association d'une encéphalite des hémisphères à une poliomyélite. Un récent mémoire de M. Italo Rossi réunit les faits de ce genre[2].

Chez l'adulte enfin, Oppenheim a décrit, sous le nom de *polio-encéphalomyélite*, une affection aiguë de nature inflammatoire, de siège à la fois médullaire et cérébral, dont les signes sont en général diffus, et l'aspect symptomatique complexe. Tantôt les symptômes cérébraux, tantôt les symptômes pédonculaires, protubérantiels et bulbaires, tantôt les phénomènes médullaires dominent dans le tableau clinique. Le plus souvent, une telle affection a une marche irrégulière, une allure subaiguë; sa progression est en général descendante; débutant, le plus souvent, par des paralysies oculaires compliquées plus tard de manifestations corticales, elle se termine par des phénomènes médullaires, moteurs et sensitifs. Pour être rare, cette forme n'en est pas moins très intéressante, puisqu'elle est une preuve de l'identité d'origine des processus inflammatoires hémorragiques et dégénératifs sur toute la hauteur du névraxe.

La méningo-encéphalomyélite diffuse épidémique. — Cette forme d'inflamma-

1. Claude et Rose. Étude clinique et anatomique d'une psychose toxi-infectieuse à forme catatonique, du type de la démence précoce. (*Société de psychiatrie*, 19 novembre 1908.)

2. Italo Rossi. Coïncidence chez les mêmes malades de la paraplégie cérébrale infantile et de la paralysie spinale infantile. (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, mars-avril 1907.)

tion diffuse du névraxe est beaucoup plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. C'est elle que l'on voit depuis quelques années surtout, semble-t-il, sous forme de grandes épidémies venant surtout des pays du Nord; un certain nombre de cas en ont été relatés en France — sous une forme sporadique. — D'ailleurs on ne saurait lui assigner un tableau clinique précis; s'associent en effet, dans des proportions très variables, des phénomènes violents de réaction méningée; des manifestations myélitiques diffuses, se traduisant par des paralysies flasques très étendues, mais qui rétrocéderont dans la plupart des cas, quelquefois même sans laisser d'atrophie musculaire; des phénomènes bulbo-protubérantiels, cérébelleux, ou pédonculaires, indiquant l'existence d'une polioencéphalite inférieure ou supérieure; des phénomènes d'encéphalite des hémisphères, enfin, se traduisant par des phénomènes convulsifs, par des paralysies, de l'aphasie même, des troubles sensoriels et psychiques. Souvent encore, les racines médullaires et les nerfs périphériques, même les nerfs craniens et sensoriels, participent à ce processus généralisé, ajoutant, au tableau morbide, des troubles intenses de la sensibilité subjective, sous forme de douleurs irradiant sur le trajet des troncs nerveux des membres, et des troubles de la sensibilité objective, sous forme d'anesthésies et de paresthésies. Comme le fait remarquer M. Lhermitte dans un travail récent[1], cette méningo-encéphalomyélite diffuse ne saurait être confondue ni cliniquement ni anatomiquement, avec la paralysie infantile, et c'est à tort qu'on a donné à certains de ces faits le nom de poliomyélite aiguë épidémique.

L'ataxie aiguë cérébrale. — Sous le nom d'ataxie aiguë, on a depuis quelques années rapporté des faits essentiellement différents, et n'ayant entre eux que des ressemblances cliniques assez grossières : l'incoordination et le désordre des mouvements. Il faut en effet distinguer une forme polynévritique (Dejerine), et une forme centrale, qui paraît elle-même devoir se distinguer en trois types principaux : l'ataxie aiguë cérébro-spinale (Luthje) ou par encéphalomyélite disséminée, l'ataxie aiguë d'origine cérébelleuse (Bechterew, Nonne); et enfin une ataxie aiguë par encéphalite des hémisphères (Wetsphal, Leyden, Dinkler). S. Davidenkoff[2] rapportait encore récemment un cas d'ataxie aiguë, très bien caractérisé, survenu chez un jeune homme indemne de toute affection antérieure; en dehors de l'ataxie généralisée à tous les muscles du corps, y compris ceux de la parole et de la déglutition, les phénomènes généraux étaient bien ceux d'une encéphalite, et d'autre part il ne présentait aucun phénomène d'ordre vraiment cérébelleux. L'autopsie montra, comme dans

1. Lhermitte. De la multiplicité des lésions et des symptômes de la soi-disant poliomyélite antérieure aiguë épidémique. (*Semaine médicale*, 24 novembre 1909.)
2. Serge Davidenkoff. L'ataxie aiguë cérébrale. (*L'Encéphale*, janvier 1910.)

lès cas de Dinkler, une encéphalite diffuse et disséminée des deux hémisphères, atteignant surtout les régions centrales, et constituée par des altérations à la fois dégénératives et vasculo-interstitielles. L'ataxie aiguë peut donc être la traduction d'une encéphalite diffuse des hémisphères ; et cette forme « cérébrale » peut, en général, être cliniquement différenciée des formes polynévritique, cérébelleuse, ou par encéphalomyélite disséminée, par certains caractères de l'ataxie même, et par l'absence des manifestations surajoutées, névritiques, myélitiques, cérébelleuses ou bulbo-protubérantielles, qui ne manquent pas d'exister, à quelque degré, dans ces trois autres formes.

* * *

Diagnostic

Dans cette description clinique des différentes formes de l'encéphalite aiguë hémorragique et dégénérative, il est impossible de saisir aucun symptôme pathognomonique qui permette, en face d'accidents cérébraux, aigus ou subaigus, éclatant chez l'enfant ou chez l'adulte, de poser le diagnostic ferme de l'affection. Le problème ne peut donc être résolu que par exclusion.

Au début même de l'encéphalite aiguë, pendant la phase de réaction cérébrale diffuse et de phénomènes généraux, il est encore plus difficile de déterminer exactement la nature du processus morbide. *Chez l'enfant*, il faut être prévenu contre toutes les réactions nerveuses banales, les convulsions, l'éclampsie, le méningisme réflexe, manifestations qui préludent à toutes les pyrexies, ou accompagnent, surtout chez les sujets prédisposés par une hérédité nerveuse, les moindres troubles gastro-intestinaux ou les accidents les plus bénins de l'éruption dentaire. Toutefois, lorsque ces accidents persistent, et surtout, si au lieu d'apparaître comme symptôme initial d'une maladie infectieuse, ils surviennent dans son décours ou dans sa convalescence, leur signification menace d'être tout autre, et l'on doit alors songer à l'éclosion possible d'une encéphalite, d'une méningite, d'une thrombose des sinus.

Chez l'adulte également, lorsque apparaissent, au cours de maladies infectieuses, des manifestations cérébrales graves, il est essentiel de faire le départ entre les formes anormales de ces maladies, dites formes ataxiques, nerveuses, méningitiques, etc., et les véritables complications d'ordre nerveux, comme la méningite et l'encéphalite aiguës. En ce qui concerne la méningite, le diagnostic peut être rapidement résolu par l'examen du liquide céphalo-rachidien ; au contraire, pour déterminer l'existence de l'encéphalite, en l'absence d'un symptôme aussi décisif, il faut souvent attendre, soit l'éclosion d'une mani-

festation en foyer, soit l'évolution du tableau clinique incomplet du début vers un complexus symptomatique plus riche et plus caractéristique.

De nombreux points communs rapprochent la symptomatologie de l'encéphalite de celle des *méningites bactériennes*. En règle générale, celles-ci se distingueront par les irrégularités du pouls, les douleurs rachialgiques, les arthropathies, la raideur généralisée, la raideur marquée de la nuque et du tronc, le signe de Kernig, l'hyperesthésie généralisée, les troubles vaso-moteurs, les grandes oscillations thermiques, l'herpès, les exanthèmes, etc. Nous avons vu toutefois que, dans certaines encéphalites, de tels symptômes peuvent se rencontrer; avant que l'apparition de phénomènes en foyer n'indique nettement une lésion cérébrale, on ne peut donc pas trancher la question. Ce que nous avons dit précédemment de l'association des deux processus, nous indique quelles difficultés on rencontrera dans ce diagnostic, non seulement à la phase aiguë, mais encore à celle des reliquats. C'est par une analyse détaillée des symptômes que l'on rapportera ceux-ci à des lésions encéphaliques ou méningées.

Comme les précédentes, la *méningite tuberculeuse* peut être confondue avec l'encéphalite, avant que celle-ci ne se soit manifestée par une paralysie complète et définitive ; ces caractères des manifestations motrices sont en effet exceptionnels dans la méningite tuberculeuse. Au début des accidents, on se rappellera que l'attitude en chien de fusil, les phénomènes vaso-moteurs, les irrégularités du pouls, la photophobie, les paralysies oculaires fugaces et les déformations pupillaires sont exceptionnels dans l'encéphalite aiguë.

La ponction lombaire peut, dans ces deux cas, éclairer le diagnostic. L'absence d'éléments leucocytaires dans le liquide céphalo-rachidien infirme, d'une façon générale, l'existence d'une méningite; la purulence du liquide et la présence de bactéries en confirment le diagnostic[1]. Mais, lorsque la réaction leucocytaire est faible, soit dans le sens de la polynucléose, soit dans celui de la mononucléose, la question ne saurait être tranchée, car on sait que toute encéphalite des régions superficielles s'accompagne d'une certaine inflammation des méninges sous-jacentes.

L'encéphalite à marche très rapide se confond, pour ainsi dire complètement, par ses symptômes, avec la *thrombose généralisée aiguë des veines superficielles de l'encéphale*. On sait d'ailleurs combien est fréquente la coexistence des deux processus, et si on ajoute que, dans les deux cas, l'évolution est fatale à bref délai, leur diagnostic différentiel devient en réalité peu intéressant.

1. Il faut cependant noter à ce point de vue que M. Netter a apporté plusieurs observations (*Société de biologie*, 1909) de méningite cérébro-spinale sans réaction leucocytaire, du moins au début des accidents, et dans des formes particulièrement foudroyantes.

Plus importante, en raison des considérations chirurgicales qu'elle peut comporter, est la distinction de l'encéphalite et de la *thrombose isolée des sinus*. Mais il existe alors des symptômes caractéristiques de l'oblitération de chacun de ces sinus, symptômes qui font, au contraire, défaut dans les thromboses généralisées des veines et sinus encéphaliques.

Il faut encore se rappeler que, dans quelques cas observés chez l'adulte et chez l'enfant, l'*hémorragie méningée* a donné lieu à des phénomène cérébraux aigus avec paralysies (cas de Macaigne et de Chauffard, Société médicale des hôpitaux, 1904). D'ailleurs, en dehors de ces cas assez rares, où l'affection évolue plutôt sous l'aspect général d'une méningite aiguë, sa confusion avec l'encéphalite ne peut guère être faite. La coloration hématique du liquide céphalo-rachidien lève d'ailleurs tous les doutes.

Les *poliomyélites des enfants* peuvent être confondues, à leur début, lorsqu'elles s'accompagnent de phénomènes cérébraux intenses, avec ces formes de méningo-encéphalomyélite diffuse, que nous avons signalées. Mais il faut remarquer, que contrairement à ce qui a lieu pour ces dernières, l'épidémicité de la poliomyélite pure et franche est plutôt une rareté ; les phénomènes douloureux, la réaction méningée, la multiplicité des manifestations sur toute la hauteur de l'axe cérébro-spinal, la rétrocession des paralysies avec peu ou point d'atrophie musculaire, élimineront le diagnostic de poliomyélite.

Certaine difficulté de diagnostic apparaît dans les cas, d'ailleurs peu fréquents, où aux symptômes d'une polioencéphalite inférieure ou supérieure s'ajoute une hémiplégie. Il y a lieu, en effet, de se demander si celle-ci est le résultat d'une extension *in situ* du processus inflammatoire nucléaire au faisceau pyramidal adjacent, ou si elle est sous la dépendance d'une seconde lésion, siège dans la capsule interne ou dans la région des circonvolutions motrices.

Certaines encéphalites de l'âge adulte ou de la vieillesse peuvent être confondues, à cause de la soudaineté de leur début et de la rapidité des manifestations paralytiques, avec l'*hémorragie et le ramollissement cérébral*.

Toutefois, même dans les encéphalites à type apoplectiforme, il est rare que quelques phénomènes précurseurs n'aient pas précédé l'apparition du coma. Celui-ci n'est jamais total d'emblée, comme celui de l'hémorragie cérébrale ; la paralysie survient d'une façon progressive : et d'ordinaire la température se trouve élevée dès le début.

Il faut convenir que parfois le diagnostic de ces formes avec le ramollissement ischémique est impossible ; aussi la confusion des deux affections a-t-elle été commise, suivant les époques, soit en faveur de l'ischémie, soit en faveur de l'inflammation. Si, dans bon nombre de cas, l'état général, les circonstances précédant la maladie, l'évolution de celle-ci, permettent de

faire un choix entre les deux affections, souvent aussi l'examen anatomique sera le seul juge de la question.

Chacune des formes de l'encéphalite prête évidemment à un diagnostic différentiel particulier. Nous savons déjà qu'elle peut se présenter sous l'aspect d'une psychose toxi infectieuse, qu'elle peut simuler une tumeur cérébrale, lorsqu'une céphalée persistante s'associe à la névrite optique; et que les manifestations psychiques ou somatiques, restant après la disparition des phénomènes aigus, prennent parfois l'aspect d'une pseudo-paralysie générale ou d'un syndrome de sclérose en plaques.

Il reste à connaître quels caractères différentiels séparent, au point de vue clinique, les encéphalites aiguës hémorragiques et dégénératives *des encéphalites suppurées ou abcès du cerveau*. Or, il existe entre les deux processus des différences symptomatiques notables. Les divers prodromes, parfois observés dans l'encéphalite hémorragique, sont bien différents de la phase d'excitation avec fièvre rémittente qui est caractéristique de l'encéphalite suppurée. Celle-ci se traduit fréquemment, d'autre part, par des symptômes locaux tels que douleur cranienne, sensation de corps étranger, n'existant pas dans la première. L'encéphalite suppurée comporte entre l'invasion et l'apparition des symptômes paralytiques, une période de rémission avec cachexie qui manque dans l'encéphalite hémorragique. Mais, en pratique, ce sont les conditions étiologiques qui président à la naissance de chacune de ces formes d'inflammation cérébrale, qui permettent leur diagnostic clinique. A part de rares exceptions, les encéphalites survenant comme complication des otites chroniques, des traumatismes et des ostéites craniennes, et celles que provoquent, d'autre part, les embolies septiques provenant des suppurations pulmonaires, évoluent, presque sans exception, vers l'abcès du cerveau; celles des grandes pyrexies, des septicémies, des intoxications aiguës sont, par contre, des encéphalites hémorragiques et dégénératives.

De même doit-on se demander s'il existe des différences cliniques suffisamment caractéristiques entre les encéphalites hémorragiques et nécrosantes, et *les encéphalites diffuses dégénératives sans réaction vasculo-interstitielle*. Or, en l'absence de phénomènes en foyer manifestes, il est, dans bien des cas, impossible de résoudre cliniquement cette question de diagnostic anatomique. Que l'on soit en présence de manifestations cérébrales aiguës au cours d'une grande pyrexie, d'une chorée grave, d'une infection viscérale, que l'on soit en présence du tableau de l'ataxie aiguë, ou encore en face d'une psychose infectieuse affectant le type de la confusion mentale grave ou du délire aigu, il est impossible, le plus souvent, de discerner si, sans parler de la possibilité d'une réaction méningée, le substratum lésionnel de ces différentes manifestations est une encéphalite vasculo-interstitielle, avec thromboses, ramollis-

sements et hémorragies, ou une encéphalite sans lésions vasculaires, à type de diapédèse et de prolifération lympho-conjonctive, ou enfin une encéphalite diffuse dégénérative, où les altérations chromatolytiques des éléments nobles, avec ou sans réaction névroglique, constituent à elles seules tout le processus toxi-infectieux.

C'est que, en effet, on ne saurait séparer d'une façon tranchée, pas plus au point de vue séméiologique qu'au point de vue histo-pathologique, ces différentes formes de réaction cérébrale vis-à-vis des agents toxiques et toxi-infectieux. Les mêmes causes peuvent provoquer l'une ou l'autre d'entre elles, selon l'intensité et la rapidité d'action des facteurs pathogènes, selon l'âge du sujet, et surtout selon l'état antérieur de son système circulatoire cérébral ; et l'on voit souvent coexister, en des points divers de l'encéphale, ces différents processus.

CHAPITRE III

LES CÉRÉBROPATHIES DIFFUSES HISTOLOGIQUES
D'ORIGINE TOXIQUE

LA PSYCHOSE POLYNÉVRITIQUE DE KORSAKOFF

SOMMAIRE

Etude clinique. — Observation I. — Jeune fille de seize ans, alcoolique; polynévrite, confusion mentale, automatisme psycho-sensoriel, délire onirique, amnésie, instabilité du ton affectif et de l'état psycho-moteur. Se rapprochant beaucoup du tableau de la psychose de Korsakoff, ce cas peut être considéré comme une forme confusionnelle de la psycho-polynévrite.

Observation II. — Femme de quarante-quatre ans, alcoolique; troubles hépatiques graves. — Polynévrite à forme brusque, généralisée, avec troubles sphinctériens et troubles de la respiration et du cœur. Amnésie typique; confusion mentale peu marquée; délire onirique. — Manifestations psychiques classiques de la psychose polynévritique.

Importance des phénomènes hépatiques dans la pathogénie des polynévrites graves, généralisées. Les polynévrites apoplectiformes.

Symptomatologie générale. — Les prodromes physiques et psychiques de la psychose. — Gravité fréquente de la polynévrite.

Modes de début; brusque parfois; plus souvent phénomènes prémonitoires d'excitation sensorielle et psychique.

Caractères généraux : amnésie; état confusionnel; modifications du ton affectif et émotionnel; inventivité; affabulation; hallucinations; délire onirique; état d'émotivité anxieuse; états délirants tendant à la systématisation dans les formes prolongées.

Formes cliniques. — Selon Ballet et Dupré : forme amnésique, forme confusionnelle, forme délirante, forme anxieuse, forme démentielle.

Evolution. — Guérison possible; déficit intellectuel et mnésique fréquent. Evolution vers la démence. Fréquence de cette évolution chez les vieilles femmes.

Diagnostic. — Les psychoses de Korsakoff sans polynévrite. — Difficultés du diagnostic rétrospectif à la phase chronique de la maladie. Diagnostic avec la paralysie générale, avec la syphilis cérébrale à type mnésique, les psychopathies séniles, l'amnésie de l'alcoolisme chronique. Rapports de la psychose polynévritique avec le délire aigu et la confusion mentale.

Etiologie. — Se résume dans le terme d'intoxication. — L'alcool tient la place de beaucoup

la plus considérable; mais il ne doit pas être considéré comme l'unique facteur. — Importance des intoxications associées. — La tuberculose. — Les troubles hépatico-rénaux. — Influence de l'hérédité, du sexe, etc.

Anatomie pathologique. Pathogénie. — Deux groupes de lésions : lésions chroniques relevant de l'intoxication en cause; altérations récentes, dégénératives, auxquelles sont redevables les accidents aigus. Toutefois, on ne saurait affirmer que les lésions aiguës se bornent à des altérations dégénératives. — Réaction méningée plusieurs fois constatée. — Dans quelques observations, se sont associées des lésions diffuses ou en foyer d'encéphalite aiguë.

Si l'alcool a indiscutablement le rôle étiologique primordial, au point de vue pathogénique, il faut voir, dans les auto-intoxications, hépato-rénales surtout, et peut-être aussi dans les auto-infections gastro-intestinale, hépatique, la cause essentielle, directe, de la psycho-polynévrite.

Rapports cliniques et anatomo-pathologiques entre la psychose polynévritique et la polynévrite. Ces deux affections représentent deux variétés de localisation d'un même processus.

Etude clinique

L'étude précédente des encéphalites aiguës ou subaiguës hémorragiques et dégénératives nous a montré que, dans un certain nombre de cas, le processus inflammatoire était sous la dépendance de plusieurs facteurs pathogéniques associés, et intervenus successivement ou simultanément.

Or, si à titre d'exemple d'encéphalopathie en rapport avec une intoxication exogène, nous étudions maintenant la psychose polynévritique de Korsakoff, d'origine alcoolique le plus souvent, nous observerons d'une façon constante, en ce qui concerne sa pathogénie, que des conditions multiples, à la fois d'ordre toxique et toxi-infectieux, interviennent dans la détermination du processus. Aussi, si l'alcool représente cliniquement le facteur primordial de cette encéphalopathie, en ce sens qu'il est la condition primitive du développement des phénomènes morbides intervenant à titres divers dans la production des altérations cérébrales, le processus encéphalitique dont il est la cause ne saurait être, au double point de vue anatomique et pathogénique, séparé d'une façon tranchée ni des encéphalites toxi-infectieuses ni des encéphalopathies auto-toxiques.

Entre les encéphalites diffuses histologiques, dont la cérébropathie psychique toxémique de Korsakoff ou neurocérébrite toxique de Pierret est l'expression la plus nette, et les encéphalites aiguës en foyer du chapitre précédent, il est évidemment des différences considérables. Mais, il ne faut pas oublier que, dans l'anatomie pathologique de certaines confusions mentales ou délires aigus, on trouve des types d'encéphalite, plus ou moins diffuse, établissant la transition.

Si les travaux déjà anciens de Magnus Hüss, de Morel, Magnan, Lancereaux nous ont bien fait connaître les troubles de l'intelligence secondaires à l'intoxication alcoolique, et si, d'autre part, la connaissance des lésions anatomiques qui résultent de l'action de l'alcool sur les nerfs périphériques est depuis longtemps un fait acquis, il faut arriver à Charcot pour que soient mis en lumière les rapports cliniques entre les troubles mentaux et les polynévrites. L'étude des désordres psychiques combinés avec les névrites périphériques fut reprise très complètement par Korsakoff dans une série de travaux échelonnés de 1887 à 1890. Cet auteur montra les caractères particuliers de cette psychose, auquel il donna la dénomination de « cérébropathie psychique toxémique ». Les auteurs qui suivirent (Babinski, Pierret, Ballet, Régis)

s'efforcèrent d'établir la nature du fonds lésionnel cortical créé par l'intoxication, *primum movens* de la maladie, et de rechercher, avec les conditions étiologiques susceptibles d'être invoquées, le mécanisme de leur action sur le système nerveux périphérique et central.

Dans l'étude d'une question, où tant de facteurs entrent en jeu, on doit tout d'abord s'attacher à mettre dans leur valeur respective tous les éléments du problème clinique. C'est du rapprochement et de la comparaison des données étiologiques, séméiologiques et anatomiques que l'on peut dégager la pathogénie de cette affection et tirer les conclusions concernant sa situation nosographique.

*
* *

Avant d'aborder cette étude, il est intéressant de présenter les observations cliniques de deux cas ayant évolué à la Clinique des maladies nerveuses de la Salpêtrière.

Observation I. — Le premier de ces cas concerne une jeune fille de seize ans qui, depuis quelques années, se livre avec sa mère à des excès éthyliques variés, par les vins, les liqueurs, etc. Le père est mort jeune, de cause inconnue. Cette jeune fille ne semble pas avoir d'antécédents héréditaires psychopathiques ; la mère ne buvait pas encore à l'époque de sa conception.

Le début de la maladie se fit par une parésie des membres inférieurs, accompagnée d'une dépression physique et psychique ; rien ne l'intéressait plus, elle dut quitter son travail, et en même temps apparaissaient de l'insomnie, des cauchemars terrifiants et des crises d'agitation motrice, contrastant avec l'état général de dépression.

En trois semaines, la parésie est devenue paraplégie complète, et actuellement, les deux jambes ne peuvent exécuter aucun mouvement. Les membres supérieurs sont moins intéressés, mais cependant les mains sont tombantes, du fait de la paralysie des extenseurs. A cette paralysie flasque, s'associent des troubles subjectifs de la sensibilité. La pression des muscles, des troncs nerveux est douloureuse ; de plus, il existe sur les deux jambes une hypoesthésie plus prononcée aux extrémités qu'à la racine, ainsi qu'on a coutume de l'observer dans la polynévrite.

Les réflexes tendineux sont totalement abolis ; quant aux réflexes cutanés, le plantaire est nul des deux côtés, et l'abdominal très faible. L'incontinence des matières et des urines est absolue. Enfin, il existe une amyotrophie très marquée aux membres inférieurs, surtout sur les groupes des extenseurs et des fléchisseurs des pieds, et moins accusée sur le groupe des extenseurs de l'avant-bras.

L'état général est profondément atteint. La malade est amaigrie, présente une teinte un peu jaunâtre de la peau, et accuse des douleurs dans l'hypocondre droit. La limite inférieure du foie dépasse de deux travers de doigt les fausses côtes ; son bord est assez tranchant et douloureux. Légère circulation collatérale de l'abdomen ; pas d'épanchement ascitique appréciable. Rate hypertrophiée ; le bord antérieur est nette-

ment perceptible à la palpation en avant; elle occupe 8 centimètres à la percussion. Les urines, peu abondantes, présentent la réaction hémaphéique. La température est normale. Le pouls assez rapide, de 90 à 100. Le cœur et les poumons paraissent normaux.

Le début des manifestations psychiques fut un affaissement progressif de l'activité mentale, associé à des cauchemars nocturnes terrifiants et à des hallucinations vespérales. Les phénomènes s'exagérèrent d'autant plus vite que la malade, étant restée dans son milieu pendant les trois premières semaines de sa maladie, continua à s'intoxiquer fortement.

Elle entre à la Salpêtrière dans un état confusionnel déjà très marqué, qui s'accentue encore par la suite; et pendant les deux premiers mois de son séjour, les troubles psychiques conservent une égale intensité.

Pendant cette période, elle est dans un état de confusion complète, dans le temps et dans l'espace, variable d'ailleurs selon les moments, sans désorientation autopsychique. Le matin, elle est inerte, ahurie, égarée ; mais le soir, elle est dans un état d'agitation souvent extrême, contrastant avec la parésie de ses membres, et traduisant son anxiété : elle ne reste pas en place dans son lit, elle cause sans cesse, tourne la tête au moindre bruit, regarde avec effroi, essaye même de se déplacer et sortirait de son lit, malgré sa paraplégie, si on ne l'attachait pas par ses vêtements.

Cette agitation anxieuse est déterminée par des accès délirants que décèle un monologue entrecoupé, souvent terrifié, dans lequel les idées se suivent sans suite logique ; c'est un délire onirique typique, sans l'ombre d'une systématisation, lié à des hallucinations auditives et visuelles, souvent terrifiantes et zoopsiques. « Des animaux courent sur son lit. Elle entend son enfant crier sous elle. » A ce propos, notons qu'elle n'a jamais eu de grossesse ; cette dernière idée est donc entièrement de création imaginative.

Cet état de délire hallucinatoire violent, anxieux et pantophobique survient presque uniquement le soir et se prolonge plus ou moins dans la nuit, le sommeil étant peu prolongé et fréquemment coupé de cauchemars.

Le jour, elle est souvent encore en proie à un certain onirisme, mais plus calme et généralement sans anxiété. On peut néanmoins la sortir de son état de rêvasserie, et même l'interroger. On se rend alors compte de ses illusions nombreuses, de ses faussses reconnaissances et de son inventivité : « Elle est ici, non comme malade, mais pour soigner son enfant (qui n'existe pas), etc. »

L'amnésie est surtout antérograde, tout en n'étant pas extrêmement marquée ; elle ne sait pas depuis combien de temps elle est ici, mais elle se rappelle parfois un événement de la veille ; il existe un peu d'amnésie rétrograde, les souvenirs des dernières années étant un peu confus.

Le manque de jugement se traduit par une crédulité remarquable ; elle pleure et rit sans motif, et cette instabilité affective est à rapprocher de l'instabilité physique qui l'accompagne.

Évolution. — Les troubles polynévritiques ont persisté pendant trois mois environ ; mais l'atrophie des membres inférieurs mit bien plus longtemps à se réparer. Les

réflexes tendineux n'étaient pas réapparus à la sortie. Les phénomènes d'incontinence ont duré deux mois environ.

Les manifestations digestives et hépatiques se sont progressivement amendées. Le foie a repris son volume normal, mais la malade est restée dans un état général précaire, et n'a pas atteint son poids antérieur.

Après une phase aiguë de deux mois environ, les troubles psychiques ont commencé à s'améliorer, plus tardivement que les phénomènes somatiques. L'état confusionnel et délirant s'est effacé, après une phase d'oscillations assez longue, en laissant à sa suite, pendant plusieurs mois, des illusions nombreuses, des idées délirantes passagères, une inattention, une instabilité affective, un manque de jugement prononcés, et une perte sensible de la mémoire. Néanmoins, pendant toute la maladie, l'amnésie a été relativement peu intense ; elle n'a été ni continue, ni complète, et, après sa guérison relative, la malade a conservé un souvenir plus ou moins vague de certains événements du cours de sa maladie.

Confusion mentale, automatisme psycho-sensoriel et délire onirique, amnésie, instabilité du ton affectif et de l'état psycho-moteur, tels sont en résumé les caractères principaux de ce tableau clinique. Il est l'expression symptomatique évidente d'une psychose toxique, et il serait superflu d'insister sur son diagnostic différentiel. Ses relations intimes avec la polynévrite le rangent manifestement dans le syndrome de Korsakoff, dont il a, par ailleurs, les attributs cliniques généraux ; cependant, l'amnésie fait ici une exception à la règle, et n'est point une « amnésie antérograde continue », elle est rétro-antérograde, incomplète et même discontinue.

L'évolution relativement rapide de cette psychose est en rapport avec le début récent de l'intoxication ; et la guérison complète peut être escomptée. Nous n'avons, heureusement d'ailleurs, que rarement l'occasion d'observer la psycho-polynévrite à cet âge : seize ans ! A ce seul point de vue, l'observation méritait déjà d'être rapportée.

Observation II. — La seconde de ces malades est une femme de quarante-quatre ans, sans antécédents héréditaires intéressants à relever, et qui a toujours été bien portante jusqu'à il y a six mois environ.

Mariée à dix-neuf ans, elle perd son mari, banquier, en 1894, et reprend la succession des affaires de la banque. Soit par besoin de stimulant, soit peut-être, comme l'affirme la malade, par suite du découragement qu'elle éprouva, elle commença alors à se livrer à des habitudes d'intempérance. Elle absorbait par jour plusieurs petits verres de cognac, sans ménager le vin à chacun de ses repas. Quelques troubles dyspeptiques survinrent, ainsi que des crampes nocturnes ; mais ces phénomènes ne l'inquiétèrent pas et elle continua à s'adonner à son penchant.

Au mois de septembre 1904, la malade ressentit de violentes douleurs aux creux épigastrique, avec anorexie progressive et vomissements. Le médecin consulté, qui

voulut bien nous donner des renseignements précis sur ce qui s'est passé depuis cette époque, fit le diagnostic de gastrite aiguë avec retentissement secondaire sur le foie. En effet, cet organe était augmenté de volume, douloureux, avec un subictère durable. On ne constatait rien d'anormal du côté des membres inférieurs. Au bout de trois semaines de repos et de régime lacté, ces symptômes s'amendèrent, la malade se leva pour reprendre ses affaires, et tout semblait terminé, lorsque, brusquement, le 19 novembre 1904, elle est prise de faiblesse des membres inférieurs et tombe près de son lit, sans avoir éprouvé ni vertiges, ni étourdissements.

Le médecin, rappelé en hâte, constata une paraplégie flasque presque absolue, avec abolition des réflexes tendineux, mais sans troubles de la sensibilité. A ce moment également, notre confrère remarqua que la malade présentait des troubles mentaux d'emblée très particuliers. Indifférente et un peu hébétée, elle oublie tout ce que l'on vient de lui dire, ne se souvient même pas de l'accident de la veille, etc.

Les jours suivants, les phénomènes paraplégiques ne s'améliorent pas; la malade se plaint de ressentir, dans les jambes, des douleurs continues, avec exacerbations paroxystiques que réveillent les pressions sur les muscles et sur les troncs nerveux, et la mobilisation des articulations.

L'état demeurant stationnaire, on fait admettre la malade à l'hôpital Cochin. On constate alors une paraplégie flasque avec abolition des réflexes tendineux et cutanés, s'accompagnant de douleurs spontanées et provoquées dans les masses musculaires des membres inférieurs. Les troubles psychiques se sont encore accentués. La ponction lombaire montre que le liquide céphalo-rachidien est nettement albumineux et contient un grand nombre de lymphocytes (25 à 30 par champ d'immersion). Étant donné cette lymphocytose rachidienne, bien qu'il n'existe dans ses antécédents aucune trace d'infection spécifique, et qu'on ne constate aucune manifestation ancienne de syphilis, un traitement spécifique intensif est institué, et la malade reçoit vingt piqûres d'huile biiodurée. Ce traitement n'eut d'ailleurs aucun résultat.

Quinze jours après l'entrée à l'hôpital, la paralysie gagne les membres supérieurs; le bras gauche d'abord, puis le droit, deviennent presque inertes. Sur sa demande, et bien que son état ne s'améliore pas, la malade sort de l'hôpital le 21 décembre 1904. Rentrée chez elle, les douleurs augmentent encore d'acuité, l'état mental s'aggrave, la malade est absolument confuse, incapable de fournir aucun renseignement.

Elle est enfin hospitalisée dans le service de la Clinique de la Salpêtrière le 28 décembre 1904. Depuis cette époque, l'état est resté sensiblement le même, et aucun phénomène nouveau n'est apparu.

Avec un facies un peu cyanosé, des yeux brillants, la malade est en proie à une certaine agitation; les mouvements rapides et limités des mains, l'instabilité du regard, les changements fréquents de la position de la tête en constituent des expressions saisissantes.

Les membres inférieurs restent allongés, immobiles, sur le plan du lit; la paralysie qui les frappe est presque absolue. Les pieds sont en extension, le bord interne légèrement relevé, et, malgré tous ses efforts, il est impossible à la malade d'en modifier les attitudes.

Pour être moins accusée aux membres supérieurs, la paralysie n'y est pas moins évidente. Les deux mains sont tombantes, les mouvements du poignet, des doigts sont très limités. Ceux des avant-bras et surtout des bras sont un peu plus respectés, mais s'exécutent avec une extrême faiblesse.

Les mouvements de rotation, de flexion et d'extension des muscles du cou sont faibles et limités. La musculature de la face, des yeux, de la langue est absolument indemne.

La parésie s'étend encore aux muscles du tronc et de l'abdomen. Celui-ci, ballonné, a une paroi excessivement flasque. La motilité est presque abolie pour les muscles dorsaux, et très diminuée pour les muscles intercostaux, et vraisemblablement aussi pour le diaphragme.

Les muscles parésiés présentent un certain degré d'atrophie. Celle-ci est surtout manifeste dans les muscles des membres inférieurs : on constate à la jambe l'atrophie du groupe antéro-externe ; à la main, l'atrophie des interosseux ; à l'avant-bras, celle des muscles extenseurs. En somme, cette amyotrophie diffuse est nettement plus accusée aux segments des membres les plus éloignés du tronc; les muscles de l'avant-bras et de la main sont plus pris que ceux du bras et de l'épaule, et ceux de la jambe plus atteints que ceux de la cuisse.

De plus, l'examen électrique, pratiqué par M. Huet, montre de très importantes modifications quantitatives et qualitatives, dans les muscles apparemment atrophiés.

La sensibilité est moins gravement atteinte que la motilité et ses troubles sont surtout d'ordre subjectif. Déjà, avant son entrée dans nos salles, la malade a ressenti des douleurs assez marquées dans les membres inférieurs, douleurs assez tenaces, empêchant le sommeil, irradiant depuis la face postérieure de la cuisse jusqu'au pied. Depuis le moment où nous la suivons, ces phénomènes douloureux gardent la même intensité. La mobilisation, le moindre déplacement des membres, principalement des jambes, suscite un réveil des phénomènes douloureux. Le signe de Lasègue est extrêmement prononcé des deux côtés. Aux membres supérieurs, il suffit de comprimer le radial à travers le triceps, le cubital dans la gouttière rétro-épitrochléenne, le médian à la partie moyenne de l'avant-bras ou à son épanouissement dans l'éminence thénar pour réveiller des douleurs extrêmement vives. La pression, même modérée, du paquet vasculo-nerveux du cou et du nerf phrénique, est également intolérable.

Les sensibilités thermique, tactile et douloureuse, sont en général conservées, et il existe même des zones d'hyperesthésie superficielle. Cependant à l'extrémité du membre inférieur gauche, il existe une zone d'hypoesthésie, aux trois modes, occupant tout le pied et remontant jusqu'au tiers supérieur de la jambe, en diminuant par une gradation progressive.

Les sensibilités profondes, le sens des attitudes segmentaires, sont indemnes, sauf toutefois pour les mouvements des orteils, qui, parfois, ne sont pas exactement localisés.

Les réflexes cutanés abdominaux et plantaires sont totalement abolis. Il en est de même des réflexes tendineux, aussi bien ceux des membres supérieurs que ceux des membres inférieurs.

Enfin, il existe des phénomènes sphinctériens et des troubles trophiques accusés.

Constamment, depuis son entrée, la malade gâte; les matières et les urines sont rejetées involontairement, sans que les sensations, auxquelles ces actes donnent lieu, soient émoussées.

Les troubles trophiques consistent en un léger œdème de la face dorsale des pieds, en une sécheresse spéciale de la peau qui présente aux surfaces d'extension une rougeur érythémateuse. Enfin, depuis quelques jours, se développe une escarre sacrée, rouge vif, encore peu profonde.

Il est à retenir également que cette malade présente des troubles viscéraux importants à considérer à cause du pronostic, dont ils sont au premier chef des indices de gravité. Les battements du cœur sont extrêmement précipités, cent vingt à la minute, irréguliers, inégaux, mal frappés; la faiblesse et l'instabilité du pouls sont en corrélation avec les phénomènes cardiaques; malgré ces désordres fonctionnels, le myocarde ne semble pas en voie de dilatation.

Si, comme pour le cœur, l'examen objectif du poumon ne permet pas de reconnaître une lésion organique, il existe néanmoins des désordres fonctionnels graves. A de certains moments, la malade est en proie à des accès violents de suffocation pendant lesquels la face se cyanose, le corps se couvre de sueur; ces accès, dont la durée est de quelques minutes, laissent la patiente dans un état de complet anéantissement.

Depuis un an, la malade a eu des épistaxis nombreux; elle a des hémorroïdes saignantes.

Les troubles digestifs, anorexie, constipation, variations dans la coloration des selles, ont persisté, malgré le régime alimentaire lacto-végétarien.

Le foie est toujours augmenté de volume; son bord inférieur est dur au palper, et douloureux. Légère circulation collatérale de l'abdomen, sans ascite appréciable. Il n'existe plus de subictère, mais une teinte terreuse des téguments. La rate atteint 10 centimètres de longueur à la percussion. Les urines contiennent de l'urobiline et de l'indican. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est très positive.

L'état mental, troublé dès le début des manifestations névritiques, s'est ensuite progressivement aggravé. Nous l'avons vu : avec l'hébétude, les cauchemars, l'amnésie fut primitive; elle fut suivie bientôt d'un état de confusion mentale, qui, actuellement, est le phénomène qui frappe davantage lors du premier examen. La désorientation dans le temps et dans l'espace est presque absolue: ses réponses à ce sujet sont confuses, embrouillées et erronées. Elle est même incapable de dire son âge, bien qu'elle se rappelle de temps à autre la date de sa naissance.

Tandis que la mémoire des faits écoulés depuis longtemps est relativement conservée, le souvenir des diverses phases de sa maladie actuelle est en grande partie perdu. Même l'absence de mémoire des faits les plus immédiats est particulièrement remarquable, comme le montrent ses réponses contradictoires à leur sujet.

Elle n'est d'ailleurs pas embarrassée pour répondre, et sa tendance à l'affabulation est très développée. Elle invente avec facilité des récits imaginaires concernant les derniers temps de sa vie, enrichis par des fausses reconnaissances et des pseudo-réminiscences fréquentes, dont sont l'objet les personnes du service ou les personnages dont elle entend parler.

Son état habituel d'hébétude est traversé, par des périodes d'agitation psychique et motrice, et se manifestant, autant que le lui permettent ses membres paralysés, par des accès de loquacité incohérente, et par des gestes et une mimique en rapport avec un état d'anxiété et de terreur.

C'est que, en effet, les nuits sont entrecoupées de cauchemars entretenant une insomnie tenace, et dans la journée elle éprouve des hallucinations, presque exclusivement d'ordre visuel, de nature souvent zoopsique et généralement terrifiantes. Il faut noter, en outre, des interprétations délirantes des phénomènes de sensibilité subjective. Elle ne présente d'ailleurs absolument aucun trouble délirant quelque peu systématisé.

Le 15 novembre 1905, plus d'un an après le début des accidents, son état est le suivant :

Au point de vue des troubles moteurs, sensitifs et trophiques de la polynévrite, l'amélioration est considérable. Les membres supérieurs ont récupéré la plus grande partie de leurs mouvements. Les mains ne sont plus tombantes, et la malade peut exécuter tous les mouvements avec une certaine force et de la précision. Aux membres inférieurs, les fonctions motrices sont encore affaiblies, et la malade est dans l'impossibilité de marcher ; mais les jambes sont facilement soulevées au-dessus du plan du lit, et les pieds peuvent être fléchis, quoique faiblement.

Les troubles sensitifs, les douleurs si intenses du début, ont complètement disparu, et on peut impunément mobiliser les différents segments des membres. Toutefois, la pression des troncs nerveux superficiels ou des points d'émergence des nerfs sous-cutanés détermine encore des douleurs, mais atténuées.

Les réflexes cutanés et tendineux sont encore abolis. Il n'existe plus aucun trouble sphinctérien ni trophique, à part l'atrophie musculaire, portant surtout sur les membres inférieurs, dans leur segment jambier. Cette atrophie est d'ailleurs en voie de réparation.

Le foie n'a pas diminué sensiblement de volume, et garde sa fermeté à la palpation.

La rate s'est nettement amoindrie. Les troubles digestifs sont très améliorés; mais la malade garde une certaine circulation collatérale de l'abdomen et les hémorroïdes persistent malgré l'absence de constipation. Les urines ne contiennent plus que des traces d'urobiline.

L'état général est assez satisfaisant; la malade a repris du poids et ses téguments n'ont plus la teinte légèrement subictérique du début.

Pour ce qui est des troubles psychiques, la différence entre l'état actuel et celui dans lequel cette malade était lors de son entrée est très accentuée. Les hallucinations, les manifestations délirantes, la confusion mentale, ont complètement disparu. La malade peut nous répondre avec beaucoup de lucidité sur diverses questions; son jugement est correct, l'affectivité n'est pas pervertie, et, à part les lacunes de la mémoire et une certaine excitation psychique, l'état mental de cette malade serait voisin de la normale. L'amnésie est, chez elle, le trouble psychique qui persiste le plus longtemps, ainsi qu'on a coutume de l'observer dans les psycho-polynévrites. Celle-ci porte sur

tous les faits qui se sont passés depuis le début des accidents de la polynévrite jusqu'au moment où a commencé la convalescence. Au contraire, les événements qui se déroulent depuis lors sont bien conservés dans le souvenir, et si nous interrogeons cette femme sur ce qu'elle a fait la veille, sur les personnes qu'elle a vues la semaine précédente, elle peut nous répondre avec justesse. Il est à penser que cette amnésie disparaîtra progressivement dans un laps de temps dont on ne saurait préciser la durée.

Malgré la richesse et la diversité des symptômes, le tableau clinique, au double point de vue somatique et mental, est assez net pour que le diagnostic de polynévrite et de psychose de Korsakoff soit facile à établir.

Certes, plusieurs traits du tableau clinique présenté par la malade ressemblent à certains symptômes qu'on observe dans la myélite aiguë diffuse ou l'encéphalo-myélite ; mais, dans notre cas, le mode particulier de l'évolution, la présence de douleurs sur le trajet des nerfs périphériques, la disposition de la paralysie, la distribution de l'amyotrophie, l'abolition des réflexes tendineux, forment un contraste assez net avec les caractères de la myélite aiguë diffuse pour qu'une confusion soit facilement évitable.

D'autre part, l'évolution générale de la maladie, avec son allure progressive et sans début fébrile, les troubles subjectifs de la sensibilité, l'atteinte des sphincters et les phénomènes cardio-respiratoires, la disposition de l'atrophie et sa marche régressive, sont des caractères qui distinguent manifestement le tableau clinique présenté par notre malade de celui de la poliomyélite aiguë de l'adulte.

Il faut dire toutefois que cette brusque et complète paraplégie qui marque le début des accidents est une forme de début exceptionnelle de la polynévrite ; ce jour-là, on pouvait certes craindre des accidents plus graves, comme la paralysie ascendante. Ce début brusque des polynévrites est généralement un peu négligé; il n'est cependant point une rareté, et mérite d'attirer l'attention, en raison des confusions auxquelles il peut prêter. J'en ai publié plusieurs cas, et un de mes élèves, J. Crudeli[1], leur a récemment consacré sa thèse, sous le nom de *polynévrites à début apoplectiforme*, que leur avait donné Remack. Sans parler des hémorragies de l'endonèvre, il existe, à n'en point douter, des polynévrites, sans altérations des cellules antérieures de la moelle (quelques rares autopsies l'ont montré), pouvant prendre ce caractère de brusquerie, soit pour la totalité de leurs manifestations soit pour une partie seulement, les autres évoluant par la suite d'une façon progressive.

Il s'agit donc d'une polynévrite généralisée aux quatre membres, et dont l'origine éthylique est manifeste. Troubles sensitifs et moteurs sont nettement

1. J. Crudeli. De la polynévrite à début apoplectiforme. (*Thèse de Paris*, 1908.)

accusés et atteignent même les nerfs de la respiration, de la circulation et des sphincters. Or, il est intéressant de souligner, à ce propos, l'existence chez cette malade de symptômes bien caractérisés d'une cirrhose hypertrophique alcoolique. Bien que l'attention ait été attirée, ces dernières années, sur les rapports des cirrhoses et des polynévrites, le nombre des observations concernant l'association de ces deux affections n'est pas d'une fréquence extrême, surtout si l'on élimine de ce cadre les névrites qui surviennent à la phase ultime des cirrhoses, parmi le complexus diffus des phénomènes de cachexie[1]. Cette observation confirme cette notion, mise en lumière récemment, que lorsque la polynévrite s'associe à la cirrhose, il s'agit presque toujours de cirrhose hypertrophique. Dans le premier de nos deux cas, d'ailleurs, il existait aussi une augmentation de volume du foie, bien qu'on ne puisse pas encore parler de cirrhose. Enfin, j'ajouterai aux faits connus jusqu'ici de polynévrite au cours de cirrhose hypertrophique, un cas publié par Chartier[2] et que j'ai eu l'occasion d'observer moi-même, d'une psycho-polynévrite chez une cirrhotique de soixante-trois ans. L'intérêt de ce rapprochement n'est point seulement au point vue pathogénique, comme nous le verrons plus loin, mais il est déjà très important au point de vue clinique.

Des observations de Porot et Froment, Castaigne et Ferrand, Pic et Bonnamour, Lemasson, Guillaumot etc., Klippel et Lhermitte[3] ont en effet tiré ces conclusions générales que corrobore le fait présent : la polynévrite associée à la cirrhose hypertrophique alcoolique présente certains caractères particuliers, concernant principalement son évolution, l'intensité et la généralisation de ses manifestations, car en eux-mêmes ses symptômes et ses altérations histologiques ne diffèrent point de ceux des polynévrites alcooliques. On peut dire, d'une façon générale, qu'elle revêt dès le début un caractère spécial de haute gravité, et qu'elle se termine fréquemment par la mort, du fait de l'extension des névrites aux nerfs de la vie organique; la généralisation des phénomènes névritiques est progressive et rapide, et l'amyotrophie très marquée; l'extension aux nerfs craniens et en particulier aux nerfs vagues est fréquente; les troubles des sphincters ont été très souvent notés. Tous ces caractères se retrouvent dans notre observation; toutefois, pour les troubles sphinctériens, il est nécessaire de faire quelque distinction. Chez elle, comme d'ailleurs chez notre première malade, il est certain que le désordre psychique entre pour une certaine part dans les troubles de gâtisme dont, toutes deux,

1. Klippel et Lhermitte. Des névrites au cours des cirrhoses du foie. (*Semaine médicale*, 8 janvier 1908.)

2. M. Chartier. Un cas de psychose polynévritique chez une alcoolique de soixante-trois ans. (*Société de psychiatrie de Paris*, 22 avril 1909. *L'Encéphale*, mai 1909.)

elles ont été affectées; mais leur étude journalière, et en particulier dans les moments où leur conscience reprenait une plus grande lucidité, nous a permis de nous convaincre qu'il existait une parésie intéressant à la fois le sphincter vésical et la vessie. Par contre, la défécation involontaire nous a paru être uniquement conditionnée par les troubles psychiques. Cette question, qui a été discutée, méritait d'être précisée pour ces deux cas.

Les manifestations psychiques de cette malade se résument facilement en ces termes : amnésie antérograde, presque continue, et confusion mentale, d'une part, et, d'autre part, hallucinations, inventivité, affabulation, produits de l'automatisme psycho-sensoriel ; tableau clinique tout à fait caractéristique du syndrome de Korsakoff, dont nous reprendrons rapidement la symptomatologie générale.

*
* *

L'apparition du syndrome de la psycho-polynévrite est, le plus souvent, précédée par des troubles morbides variables suivant la nature de l'agent toxique en cause. Au cas où il s'agit d'alcoolisme, l'anamnèse permet de retrouver, à une époque plus ou moins proche du début de la maladie, les stigmates caractéristiques de l'intoxication éthylique, parfois même des accidents graves, tels que des crises épileptoïdes ou des accès plus ou moins accusés de delirium tremens (Soukhanoff)[1].

La date du début des phénomènes psychopathiques, par rapport au degré d'évolution des troubles névritiques, est éminemment variable. D'ailleurs, nous aurons plus loin à envisager les relations de ces deux éléments. Le plus souvent, la polynévrite est grave, au point de vue moteur et sensitif; et elle est généralisée parfois jusqu'au domaine des nerfs crâniens et de la vie végétative. Mais rappelons aussi que la psychose peut survenir avec une polynévrite des plus légères, et qu'elle peut même précéder celle-ci, sans parler des cas de syndrome psychopathique de Korsakoff sans manifestations névritiques.

Une description clinique de la psycho-polynévrite en général est chose impossible. Les éléments symptomatiques s'associent d'une façon tellement variée, la marche de l'affection se présente avec une telle diversité, qu'on ne peut faire davantage, dans une esquisse générale, que de grouper dans un cadre schématique les principaux éléments qui constituent le fond du tableau morbide.

La maladie débute en règle générale d'une manière assez progressive, plus ou moins rapide. Elle est alors précédée de quelques prodromes, apparaissant quelquefois d'une façon transitoire ou discontinue, pendant plusieurs

1. Soukhanoff. Contribution à l'étude de la maladie de Korsakoff. (*Journal de neurologie*, 1902, p. 121.)

semaines avant l'éclosion des troubles caractérisés. C'est surtout l'insomnie, la céphalée, associées à des symptômes légers d'excitation cérébrale ou de changement de caractère. D'autres fois, l'imminence de l'affection se traduit par une torpeur, une apathie intellectuelle assez frappante. Le malade, ahuri ou inquiet, surtout le soir ou dans l'obscurité, ne tarde pas à être frappé par des illusions, des hallucinations à caractère terrifiant. Enfin, fait plus particulier, qui annonce le début prochain de la psychose, la mémoire baisse, le malade a des oublis, des lacunes du souvenir qui augmentent encore son hébétude et son ahurissement. Dans d'autres cas, l'agitation est extrême d'emblée, l'insomnie complète ; pendant la nuit, le malade est tourmenté par des rêves incessants. Arrivé plus ou moins rapidement à sa période d'acmé, le syndrome de Korsakoff se caractérise par l'exagération des phénomènes qui en ont révélé le début, et par des perturbations psychiques surajoutées : amnésie, manifestations délirantes, état confusionnel.

Dans quelques cas, le début est brusque, tantôt à la suite d'un accès de delirium tremens, tantôt avec une ou quelques crises épileptiformes, tantôt même primitivement, et sa soudaineté peut être telle qu'on a pu le qualifier d' « apoplectiforme », par analogie sans doute avec le début de certaines névrites. Un excès d'intoxication, une infection surajoutée, une insuffisance des fonctions d'élimination, peut-être même le refroidissement peuvent en effet hâter l'éclosion de la psychose.

A ces facteurs occasionnels s'ajoute encore la suppression brusque, ou même seulement rapide, de l'intoxication alcoolique. Le fait est ici bien moins fréquent que pour les délires aigus éthyliques ; je l'ai observé dans un cas, publié par M. Chartier.

A la période d'état, les éléments constitutifs du syndrome psycho-polynévritique sont d'une grande variabilité dans leur intensité et dans leur groupement. Mais de quelque forme clinique qu'il s'agisse, on retrouve un certain nombre de caractères généraux et fondamentaux, les uns atténués et discrets, d'autres au premier plan et paraissant parfois constituer à eux seuls toute la psychose.

Essentiellement, la psycho polynévrite se traduit en clinique par trois ordres de symptômes : l'amnésie, l'état confusionnel, les phénomènes d'automatisme psycho-sensoriel.

L'amnésie est, en général, le fait qui attire le premier l'attention du médecin. C'est sur cette manifestation qu'une rapide description doit insister ; car elle constitue, avec ses attributs particuliers, le principal caractère différentiel de cette psychose. Dans les cas typiques, elle est profonde : le malade oublie tout ce qu'on vient de lui dire, il fait répéter plusieurs fois la même phrase à peu d'intervalle, puis, quelques instants après, recommence sur le même

sujet la conversation épuisée, n'ayant rien retenu de ce dont on lui a parlé. Il est exceptionnel que cette amnésie soit globale et régulièrement répartie; le plus souvent, les lacunes de la mémoire portent sur les faits nouveaux, et les souvenirs les plus fraîchement acquis sont les premiers oubliés. C'est donc une amnésie antérograde, si on la juge par rapport au début des accidents, et une amnésie d'acquisition, puisque les images récentes ne peuvent plus être évoqués. Parfois cependant, le déficit mnésique s'étend en arrière, comme chez l'une de nos malades : l'amnésie est à la fois antérograde et rétrograde; le fait se voit surtout dans les cas graves; et souvent alors, l'amnésie rétrograde ne s'adresse qu'à une période récente de la vie. On a vu, dans l'observation précédente, que cette amnésie peut survenir brusquement, précédant même de plusieurs semaines toute autre manifestation de la psychose; dès lors elle marche de pair avec la cérébropathie et suit une courbe régulière; elle est continue. Néanmoins, au cours de l'évolution parfois très longue de la psychose, elle peut présenter des oscillations, souvent en rapport avec les variations occasionnelles de l'état physique.

Malgré un déficit aussi prononcé, le malade ne paraît nullement s'inquiéter de ces désordres de la mémoire; il répond aux questions qu'on lui pose avec une assurance trompeuse, qui, dans certains cas, donne le change et nécessite un contrôle effectif des faits qu'il avance. Et c'est ainsi que certains sujets nient des habitudes d'alcoolisme, non point dans le désir de tromper, mais par le fait de l'amnésie dont ils sont atteints. Cependant cette inconscience de l'amnésie est quelquefois assez relative; on a même vu certains malades, très légèrement atteints, chercher à la dissimuler. Insister sur les conséquences d'un trouble mental aussi profond est inutile; de son seul fait, l'association des idées est sérieusement altérée, les discours sont inconséquents, sans suite logique, puisque le malade oublie les paroles au fur et à mesure qu'il les prononce.

L'état confusionnel fait bien rarement défaut. Cette confusion mentale n'est pas consécutive à l'amnésie, bien que celle-ci ajoute à l'état de désorientation. Parfois même quelques phénomènes de désorientation précèdent le trouble mnésique.

La date de leur apparition respective est d'ailleurs d'importance secondaire. Déterminées par le même facteur pathogénique, amnésie et confusion sont deux syndromes évoluant suivant une marche assez parallèle, mais sans subordination réciproque. Tantôt discrète, tantôt profonde, la confusion se présente donc ici comme dans tout autre processus toxique. Elle traduit un degré plus ou moins accentué d'obnubilation intellectuelle, avec des troubles des perceptions, du ralentissement et des perturbations dans l'association des idées, des erreurs dans les notions de temps et de lieu, jusqu'à la complète

désorientation, en laissant néanmoins au malade, d'une façon générale, la conscience de sa personnalité.

C'est cet état de confusion qui donne à notre malade cet air hébété, ahuri, ce regard vague, inquiet et incertain ; c'est encore lui qui, suspendant toute activité psychique cohérente, la rend incapable de s'intéresser à rien, laissant couler, indifférente, les heures et les jours, à moins qu'on ne vienne, par des excitations diverses, la tirer de sa torpeur. Dans l'impossibilité de contrôler par le jugement les faits qu'on lui apporte, la malade les accepte sans conteste, avec une crédulité, une suggestibilité extraordinaires. Incapable, par elle-même, de discerner, dans les souvenirs évoqués par la mémoire, ceux qui font partie intégrante de sa personnalité consciente de ceux qui sont imaginaires, elle mêle dans un récit, à des lambeaux de rêve, des fragments de souvenirs exacts et vécus.

A ces symptômes primordiaux de confusion mentale et d'amnésie, s'ajoutent des modifications de l'état affectif et émotionnel, surtout en rapport avec des changements de l'état cénesthésique. Un des caractères de ce trouble de l'affectivité est sa variabilité, sa mobilité. Il se manifeste souvent par des alternances d'excitation, d'agitation verbale et motrice, et d'apathie, d'indifférence, se succédant dans la même journée, parallèlement aux troubles psycho-sensoriels.

L'inventivité, la *faculté d'affabulation* sont extrêmement exaltées. Les malades inventent, au fur et à mesure des questions qu'on leur pose, un récit plus ou moins imaginaire, quelquefois sustenté par quelques lambeaux de mémoire, et suffisamment logique pour prendre quelque apparence de vérité. Mais bien souvent, cette affabulation n'est pas seulement créée pour combler le défaut de mémoire, elle est encore spontanée, explosant par moments sous forme de récits changeants, abondant en détails nombreux et inutiles, dans lesquels le malade mélange indistinctement le rêve à la réalité ; ses conceptions frappent par leur illogisme, leur puérilité. C'est vraiment le *délire onirique* propre aux états toxi-infectieux, dont la trame s'enrichit d'illusions ou d'hallucinations sensorielles, surtout visuelles : nous avons vu notre première malade, une jeune fille, entendant et voyant « son enfant » !

Variant suivant l'intoxication, les hallucinations, revêtent fréquemment le caractère zoopsique chez les alcooliques ; et ainsi, de par le caractère hallucinatoire du délire, peut-on préjuger de la nature de l'intoxication initiale. Chez notre malade, fortement imprégnée d'éthylisme, les hallucinations surviennent le soir, constituées par des visions d'animaux extraordinaires rôdant autour du lit ou glissant sur les couvertures. Ces hallucinations augmentent l'excitation nocturne des malades, entretiennent le délire, l'état de confusion, et provoquent l'anxiété, parfois la terreur.

Cet état d'*émotivité anxieuse, d'anxiété pantophobique*, secondaire aux troubles

cénesthésiques et hallucinatoires, redouble d'intensité lorsque vient la nuit; aussi n'est-il pas rare d'observer des malades, indifférents et tranquilles pendant la journée, entrer, aux approches du soir, dans un état d'excitation qui nécessite une surveillance particulière.

En somme, se trouvent réunis, dans la psychose polynévritique, des symptômes traduisant l'inhibition psychique : confusion, amnésie, et des manifestations de l'automatisme psycho-sensoriel, hallucinations, illusions, pseudo-réminiscences, servant de trame à des créations imaginatives incohérentes et puériles, et d'un caractère essentiellement onirique. L'amnésie renforce la désorientation et l'incoordination des idées; et les facultés d'affabulation, en rapport avec le patrimoine intellectuel du malade, enrichissent les créations de l'état onirique.

Dans cet enchevêtrement d'idées, inextricable et changeant, les conceptions délirantes proprement dites sont rares et exceptionnellement systématisées; c'est qu'en effet ces troubles considérables de la mémoire, de la perception psychique, de l'association des idées et de la personnalité, contrastent avec une conservation relative du jugement. Toutefois, il faut savoir que le délire du syndrome de Korsakoff a quelquefois été suivi d'un délire systématisé de persécution, de négation ou d'hypocondrie, dont les symptômes se sont précisés à une échéance plus ou moins éloignée.

Des phénomènes psychiques aussi variés, aussi riches dans leur aspect, ne peuvent que s'associer très différemment suivant les cas, la prédominance de tels d'entre eux étant en rapport avec les déterminantes individuelles que créent la nature du poison, la résistance du sujet et l'état de ses organes, son âge, etc.

Dans les nombreuses expressions cliniques que peut adopter la psychose, Ballet et Dupré ont reconnu plusieurs formes, distinguées suivant la prédominance d'une des manifestations psychiques principales, en faisant cette juste remarque qu'elles peuvent s'associer, se succéder chez un même malade, et qu'il y a place, entre elles, pour tous les types intermédiaires.

C'est la *forme amnésique*, où le trouble de l'assimilation à la personnalité consciente des images mnésiques peut être très profond, malgré une lucidité parfois remarquable du jugement, et la conservation relative des opérations psychiques.

La *forme confusionnelle* où, aux désordres psychiques résultant de l'inhibition des facultés, s'ajoutent, en général, une diminution des réactions de tous ordres — affaiblissement de la mimique d'action et d'expression, obtusion du regard et lenteur de la parole, attitude apathique, sauf dans les crises d'agitation et d'anxiété —, des phénomènes nerveux comme la céphalée, et souvent enfin des troubles marqués de dénutrition générale.

La *forme délirante*, qui garde l'aspect bien particulier du délire onirique de Régis : délire du soir et de la nuit dans les formes légères, permanent dans les formes graves, tramé sur des hallucinations surtout visuelles à caractère hypnagogique. Les conceptions délirantes ainsi créées peuvent quelquefois persister, constituant de la sorte les *idées fixes post-oniriques*, d'une durée relativement courte en général.

Différentes sont les idées délirantes à caractère vésanique, survenant soit chez des sujets constitutionnellement prédisposés, soit sur un état cénesthopathique : idées hypocondriaques, idées de persécution, qui peuvent dégénérer en un délire systématisé. Le fait est rare, et, à ce degré d'évolution, les symptômes délirants ne font plus partie de la psychose d'intoxication primitive.

La *forme anxieuse*, que décrit Dupré, est l'exagération de ces accès paroxystiques d'anxiété pantophobique, avec réactions vives, qui surviennent le soir chez beaucoup de malades.

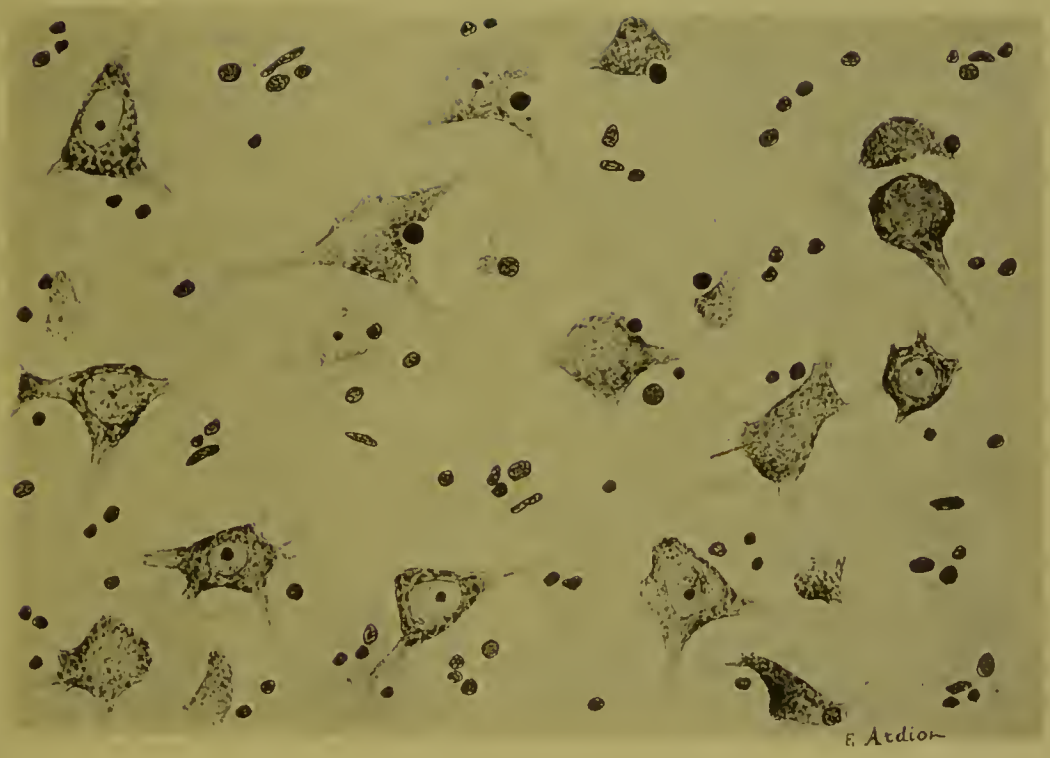
Le même auteur décrit enfin une *forme démentielle*, pouvant se montrer à titre primitif, chez des vieillards ou chez des individus dont l'état général est très compromis, et dans laquelle la stupeur, le gâtisme et même des phénomènes somatiques, à caractère typhoïde, méningitique, catatonique, précèdent de peu de temps une terminaison fatale.

Ainsi que les éléments qui constituent son tableau clinique, *la marche et l'évolution* de la psycho-polynévrite varient, d'une part, suivant l'intensité et la nature de l'agent toxique, et, d'autre part, en raison du terrain sur lequel elle évolue.

La rapidité ou la lenteur du processus sont sous la dépendance de tant de facteurs complexes que l'on comprend l'irrégularité de l'évolution de la psycho-polynévrite. Aiguë et rapide dans certains cas, la psychose peut disparaître avant que se soient réparées les lésions des nerfs périphériques, mais, en général, elle survit au moins de plusieurs mois aux manifestations polynévritiques.

La guérison est de règle chez les individus dont l'hérédité névropathique n'est pas trop chargée, et chez ceux dont les viscères n'ont pas subi trop longtemps les adultérations toxiques.

Si la psycho-polynévrite évolue sur un terrain préparé de longue date, si le sujet atteint est en voie de déchéance, du fait d'une intoxication chronique endogène ou exogène, si encore il est touché dans son système circulatoire, l'affection peut entraîner la mort à une échéance plus ou moins courte. Ceci se rapporte tout particulièrement aux psychoses des alcooliques tuberculeux, où la déchéance de l'état physique subit un coup de fouet et devient rapidement fatale.



H. Delarue, Editeur

Figure représentant une coupe de l'écorce des circonvolutions pariétales au niveau de la couche des grandes cellules pyramidales. A côté de cellules saines, cellules malades à des degrés divers : tuméfaction du corps cellulaire et arrondissement de ses contours ; chromatolyse périnucléaire ou même totale ; excentricité du noyau ; rétraction et dissolution du noyau ; perte des prolongements.

La guérison, lorsqu'elle survient, peut d'ailleurs n'être pas complète, et un certain déficit survit souvent à la terminaison des manifestations propres de la psychose : déficit mnésique et ralentissement des opérations intellectuelles surtout : parfois aussi persistance d'idées fixes délirantes ou même d'idées obsédantes conscientes. Nous avons dit que les formes délirantes évoluaient dans quelques cas déterminés, vers des délires systématisés secondaires. Enfin, un certain nombre de malades, prédisposés par l'âge, l'hérédité, ou porteurs de lésions chroniques de l'encéphale par intoxication d'ancienne date, marchent vers la démence, dans l'hébétude, l'indifférence, la perte progressive du jugement. On voit toute la gravité qui s'attache à une semblable évolution, et combien doit être réservé. aussi bien le pronostic immédiat *quoad vitam*, que celui qui concerne, à plus longue portée, la récupération des fonctions psychiques.

La terminaison par la démence des psycho-polynévrites, dans ses rapports avec les états de presbyophrénie, a récemment attiré l'attention, et selon M. Dupré, beaucoup de cas de presbyophrénie relèveraient d'une psychose de Korsakoff. L'évolution progressivement démentielle de cette psychose est, en effet, assez fréquente chez les individus âgés, surtout chez les femmes après la ménopause, soit à la suite d'une phase aiguë, soit d'une façon primitive. Cet état démentiel garde, d'ailleurs, l'empreinte de son origine dans le déficit mnésique et confusionnel qui le caractérise et la fréquence des états oniriques passagers qui s'y adjoignent. Selon Dupré, le nombre serait relativement assez considérable de ces démences post-confusionnelles associées à une polynévrite ancienne, d'origine infectieuse ou toxique. « Il est d'un grand intérêt, dit-il, d'examiner le système nerveux périphérique, chez les démentes amnésiques, désorientées et fabulantes » ; et, plusieurs fois déjà, j'ai fait moi-même cette constatation, qu'il existait chez elles des signes manifestes de polynévrite des membres inférieurs

*
* *

Diagnostic

S'il est assez rare de rencontrer réunies, comme chez notre malade, des manifestations aussi éclatantes de polynévrite périphérique d'une part, et de cérébropathie psychique d'autre part, il est assez fréquent de trouver, au cours des polynévrites, des troubles mentaux légers et discrets, un délire effacé, fait de rêves hallucinatoires nocturnes, qui pourraient, au premier examen, passer inaperçus, d'autant que le malade essaye parfois de dissimuler son défaut de mémoire.

D'autres fois, le syndrome mental domine la scène et peut même, par l'intensité de son éclat et la violence de ses manifestations, masquer les troubles polynévritiques. Même de nombreux auteurs, depuis Tilling et Gudden, ont signalé des cas présentant manifestement le tableau de la maladie de Korsakoff et ayant évolué sans polynévrite, ce qui justifie le nom plus général de « cérébropathie psychique toxémique », attribué par Korsakoff à cette forme clinique de psychose toxi-infectieuse.

Lorsque, au cours d'une polynévrite, le tableau clinique qui précède apparaît au complet, le diagnostic ne présente aucune difficulté. Il est déjà plus délicat lorsqu'au défaut d'anamnèse vient s'ajouter une anomalie dans l'expression clinique de la psychose. L'embarras s'accroît encore si un des éléments du syndrome morbide, à savoir la polynévrite, vient à manquer, ou si, extrêmement atténuée, elle passe inaperçue. Il importe donc de rechercher avec une grande minutie l'élément polynévritique au cours d'une psychose se présentant sous les traits cliniques de la cérébropathie toxémique de Korsakoff.

L'amnésie, l'état confusionnel, l'apathie sont des symptômes qui appartiennent aussi bien à la paralysie générale qu'à la psychose polynévritique. Aussi, il ne fait nul doute, comme l'a montré Mönckemöller, que bien des cas de psycho-polynévrite aient été pris pour des *paralysies générales progressives*. En réalité, le développement plus lent des troubles de la paralysie générale, l'amnésie diffuse et globale, l'augmentation progressive de la déchéance psychique et physique, l'expression stupide ou béate du visage, la diminution très marquée du jugement, l'absence de ces phénomènes d'affabulation qui indiquent la persistance des facultés d'idéation, les graves modifications de toutes les fonctions psychiques, contrastant avec une persistance relative de la faculté d'orientation, constituent des caractères différentiels suffisants, en général, pour distinguer cette méningo-encéphalite diffuse du syndrome de Korsakoff, même à la phase chronique de son évolution. Les signes somatiques sont d'ailleurs d'une aide précieuse. Tout d'abord, les phénomènes cérébraux, comme ictus, troubles hémiplégiques, n'interviennent qu'à titre de complications exceptionnelles dans le syndrome de Korsakoff. Les troubles de la parole sont encore un signe diagnostique des plus sûrs de la paralysie générale; quant aux troubles oculaires, ils méritent d'être discutés.

Dernièrement, Chotzey a attiré l'attention sur certains symptômes du domaine des nerfs craniens, survenant au cours du syndrome de Korsakoff : la parésie du facial et de l'hypoglosse a été signalée, et assez souvent aussi des troubles pupillaires : inégalité, lenteur ou absence de réaction aux deux modes, et parfois même à la lumière en particulier. J'ai observé, dans plusieurs cas, des paralysies de la musculature extrinsèque, ophtalmoplégies,

paralysies localisées; et j'ai eu dernièrement, dans mon service, un cas de polynévrite chez une alcoolique tuberculeuse, avec cirrhose graisseuse, non syphilitique, ayant présenté pendant plusieurs mois un syndrome de confusion mentale et chez laquelle le signe d'Argyll Robertson fut nettement constaté; l'autopsie n'a révélé que des lésions cérébrales du cadre des délires toxiques. Sans vouloir diminuer la valeur diagnostique générale du symptôme d'Argyll Robertson, je crois qu'il serait exagéré, ainsi que l'a fait remarquer mon élève, M. F. Rose, de le considérer comme pathognomonique d'une lésion d'origine syphilitique, et qu'il peut être déterminé par des lésions névritiques.

Quelques cas de *syphilis cérébrale à forme amnésique* ont rappelé d'assez près la psychose de Korsakoff. Après Jolly, Meyer et Raecke et tout récemment Chaslin et Portocalis en ont rapporté des cas. Toutefois, la présence de phénomènes somatiques, et tout au moins une grande somnolence concomitante, des troubles de la mémoire, caractériseront le processus spécifique.

Il en va de même pour ces formes amnésiques, avec affabulation parfois, des *psychopathies séniles* et de l'artériosclérose cérébrale. La progressivité de la diminution de la mémoire, la déchéance globale des fonctions psychiques, la coexistence de manifestations paralytiques d'origine centrale, sont des caractères suffisamment différentiels de ces affections.

Telles *tumeurs cérébrales*, tumeurs de l'hypophyse, tumeurs du corps calleux (voir chapitre des Tumeurs du corps calleux) ont parfois donné lieu à des symptômes d'amnésie pouvant quelque temps faire confusion, (cas de Schuster, Mayer, Mönckemöller). Il suffit de signaler le fait; un diagnostic différentiel à priori ne saurait être établi.

La distinction doit être nettement établie entre la psychose de Korsakoff et l'*amnésie de l'alcoolisme chronique*, d'autant que le substratum anatomique et que la pathogénie des deux affections sont profondément distincts. L'amnésie globale et diffuse, les troubles du caractère, les altérations graves et d'ordre chronique des fonctions psychiques, la marche progressive vers la démence du type alcoolique, différencient nettement cette méningo-encéphalite chronique de la cérébropathie aiguë de Korsakoff.

La difficulté peut se trouver plus grande dans le diagnostic avec le *délire aigu*. La richesse et l'abondance des illusions et des hallucinations visuelles, l'agitation extrême du malade parlent pour le délire alcoolique aigu; mais nous savons que la psycho-polynévrite peut revêtir le même masque, au moins à sa phase de début. En réalité, ainsi que nous le verrons quand nous viendrons à l'anatomie pathologique et à la pathogénie, la séparation complète entre ces deux affections ne serait pas légitime, et actuellement, avec

A. et G. Carrier, Martin, je les considère plutôt comme deux termes anatomo-cliniques différents d'une toxi-infection cérébrale aiguë de même ordre.

C'est, d'ailleurs, d'une façon identique que se pose, à mon avis, la question si discutée des rapports à établir entre la psychose polynévritique et la confusion mentale. A vrai dire, on ne saurait séparer nettement ces deux types de psychoses aiguës, d'origine toxi-infectieuse toutes deux, et à substratum anatomique analogue. La question reste donc purement clinique. Or, à ce point de vue, il me semble de bonne nosologie de distinguer ces deux syndromes, qui se trouvent évidemment avoir de nombreux points de concordance, mais qui diffèrent cependant par certains caractères distinctifs, en dehors même des relations intimes que l'un d'eux contracte avec les névrites périphériques. Dès lors, l'amnésie primitive, la faculté d'affabulation, la persistance d'une certaine activité psychique, l'expression mobile, parfois anxieuse, du visage, sont les caractères différentiels qui appartiennent à la psychose de Korsakoff.

*
* *

Étiologie

L'étiologie de ces psycho-polynévrites peut se résumer d'un mot : l'intoxication. Celle-ci, variable dans sa nature, son origine et son intensité, peut aussi bien être provoquée par des poisons d'origine exogène que par des substances toxiques endogènes.

En tête de la liste des poisons exogènes se place l'alcool, sous toutes ses formes, et surtout les spiritueux. On peut lui attribuer au moins trois cinquièmes des cas.

La psycho-polynévrite alcoolique peut revêtir toutes les formes : mais en général l'alcoolisme donne son empreinte au tableau clinique. On y trouve souvent des crises hallucinatoires violentes, des accès paroxystiques d'anxiété et de terreur, de l'agitation motrice. Les phénomènes névritiques se présentent souvent sous une forme sensitive douloureuse : mais ils prennent encore parfois le type pseudo-tabétique, et lorsqu'à celui-ci s'ajoutent des symptômes démentiels, le type de « pseudo-paralysie générale névritique », suivant la dénomination de Klippel.

Les intoxications par l'oxyde et le sulfure de carbone, par l'arsenic, le plomb, le mercure, le tabac, les viandes avariées, etc., sont des causes relativement rares.

Il serait fastidieux d'énumérer toutes les maladies infectieuses qui ont pu provoquer l'apparition d'une psycho-polynévrite. En première ligne, vient la

tuberculose pulmonaire, à la phase d'ulcération, et surtout lorsqu'elle atteint des alcooliques. Il s'agit toujours là d'une forme très grave, où le malade succombe souvent, dit Dupré, en plein délire toxi-infecticux.

Ensuite viennent la fièvre typhoïde, la grippe, l'infection puerpérale, le paludisme, les infections hépatiques et des canaux biliaires, les septico-pyohémies de toute nature. On a observé quelques cas de psycho-polynévrites au cours d'états d'auto-intoxication gastro-intestinale (Raimann et Elzholz), et même dans des auto-intoxications d'origine purement gastrique, comme la maladie de Reichmann (Sollier). L'auto-intoxication gravidique elle-même, surtout lorsqu'elle se manifeste d'autre part par des vomissements incoercibles, a paru être dans quelques cas, la condition étiologique prédominante (Soukhanoff-Alexandroff).

Il faut aussi faire une grande part, dans l'étiologie, aux états d'insuffisance hépatique et rénale, à la dyscrasie diabétique, aux troubles généraux de la nutrition résultant du surmenage intellectuel ou physique, ou de la défectuosité qualitative et quantitative de l'alimentation.

A vrai dire, ces conditions étiologiques sont toujours associées à des facteurs primordiaux toxiques ou infectieux ; et de la sorte, il est souvent difficile d'établir, dans la complexité des termes étiologiques, le coefficient de causalité qui revient à chacun. Il est plus aisé de tracer le tableau de la filiation des accidents qui ont abouti à la détermination de la psycho-polynévrite : alcoolisme, insuffisance hépatique ou hépato-rénale, surmenage ou infections digestives ; ou encore alcoolisme, tuberculose ouverte et infections associées, dégénérescence graisseuse du foie, rein amyloïde ; tels sont les exemples les plus fréquemment observés. Toutefois, il appartient à la pathogénie de faire une analyse rigoureuse de ces conditions étiologiques, pour déterminer l'origine exacte du processus anatomique.

D'ailleurs, il est certain qu'ici, comme dans la plupart des affections du système nerveux, le terrain, la constitution personnelle de l'individu, tiennent une place très importante dans le déterminisme étiologique. Une même intoxication détermine chez les uns des névrites périphériques, chez les autres des manifestations psychopathiques. Quelquefois même, chez les femmes surtout, on a vu le syndrome de psycho-polynévrite se développer en l'absence de toute condition étiologique apparente ; l'origine de ces cas se trouve alors dans un ensemble de conditions prédisposantes, soit héréditaires, soit acquises. Il est difficile d'établir une statistique sur ce point ; mais il est certain que l'hérédité psycho-névropathique se retrouve très souvent dans les antécédents de ces malades ; et que, souvent aussi, le cours de leur vie a été troublé par des manifestations psychopathiques diverses.

Nos observations comprennent deux femmes, et, de fait, le sexe féminin

paraît être particulièrement prédisposé. L'une était adulte, et c'est le cas le plus fréquent. L'autre était encore une enfant de seize ans, lors du début des accidents; il est vrai qu'elle était la fille d'une alcoolique. Le fait d'une polynévrite à cet âge est déjà très rare: celui d'une psycho-polynévrite est exceptionnel. L'apparition de la psychose de Korsakoff chez les individus âgés est au contraire fréquente, et le nombre des cas de ce genre a singulièrement augmenté ces dernières années; j'ai signalé plus haut quelle était, en général, l'évolution de cette psycho-polynévrite des individus âgés; rappelons seulement ici qu'elle comprend un certain nombre des faits que l'on range dans le « syndrome presbyophrénique » de Wernicke.

*
* *

Anatomie pathologique. Pathogénie

Les agents en cause dans la psycho-polynévrite réalisent à la fois leurs effets sur le système nerveux périphérique et sur les neurones corticaux.

Au point de vue macroscopique, l'encéphale ne présente que des lésions banales de congestion pie-mérienne et d'œdème, avec quelquefois un état glutineux de la séreuse arachnoïdo-pie-mérienne, sans qu'il y ait toutefois de méningite véritable. Par endroits, arachnoïde et pie-mère sont un peu épaissies; mais la décortication est néanmoins possible. Dans deux cas, il est vrai, Cramer aurait pu constater les caractères macroscopiques du cerveau paralytique: mais l'absence de confirmation de ces deux faits leur enlève une partie de leur valeur.

Si les lésions macroscopiques sont inconstantes et banales, les altérations histologiques sont plus spéciales et plus fixes: c'est en définitive sur elles que se concentre tout l'intérêt anatomique. L'étude microscopique des psycho-polynévrites, qui revient surtout à G. Ballet, ses élèves M. Faure, Laignel-Lavastine, montre d'une manière très nette que les lésions cérébrales doivent être, tant de par leur nature que de par leurs caractères, réparties en deux groupes.

Les lésions du premier groupe constituent les éléments spéciaux du fonds ou du terrain sur lequel se greffe et évolue l'intoxication terminale: ce sont essentiellement des lésions chroniques relevant immédiatement de l'intoxication en cause. La seconde classe d'altérations correspond à celles qu'a produites la toxi-infection terminale: c'est uniquement d'elles que dépendent les phénomènes confusionnels, délirants et amnésiques, qui caractérisent la psychose. En effet, ainsi que l'a parfaitement montré H. Carrier, l'étude des

éléments du cortex, chez les alcooliques, fait voir des altérations identiques à celles qui constituent le premier groupe, tandis que celles du deuxième groupe font constamment défaut.

Les lésions chroniques se caractérisent, au point de vue histologique, par de graves altérations cellulaires : atrophie, dégénérescence pigmentaire et graisseuse; par une prolifération névroglique irrégulière ; et enfin par des modifications dans les parois des vaisseaux.

Pour ce qui est des lésions mêmes de la psychose, les recherches récentes de G. Ballet, pratiquées à l'aide de la méthode de Nissl, ont montré qu'il existait, sinon d'une manière absolument constante, du moins avec une extrême fréquence, des altérations des cellules pyramidales, et cela dans toute l'étendue du cortex.

Les altérations cellulaires portent surtout sur les grandes cellules pyramidales, ainsi que sur les cellules de Betz. Celles-ci sont tuméfiées, à contour arrondis ; les corps chromatophiles de Nissl sont mal distincts, à bords flous et estompés ; dans un grand nombre de cellules ils ont disparu, et l'élément a pris une teinte bleue uniforme. Dans certaines cellules, la chromatolyse est intense, les éléments réduits à une fine poussière à la périphérie de la cellule. Le noyau n'occupe plus le centre de la cellule, mais devient excentrique, puis se place complètement en bordure. Il présente, d'ailleurs, des caractères assez particuliers. Au début, il est globuleux, irrégulier, puis sa paroi se rétracte, le réseau caryoplasmique devient apparent, le nucléole se fragmente. A cette période, la disparition du noyau est fatale, et bientôt il ne reste plus, comme vestige de son existence dans la cellule réduite de volume, qu'une tache claire d'achromatose centrale [1].

Pour être diffuse, cette altération des cellules pyramidales ne s'étend pas d'une façon uniforme à tout le cortex, et lorsqu'on prélève un nombre suffisant de fragments corticaux, sur un même cerveau, et qu'on les compare entre eux, on se rend compte que tantôt les lésions sont plus profondes dans le lobe occipital, tantôt dans les régions temporale ou frontale, sans qu'il y ait un rapport absolu entre la profondeur des lésions et l'éclat des manifestations psychiques. De plus, dans une même région, à côté de cellules en chromatolyse, on trouve des éléments qui ne laissent voir aucune altération.

D'ailleurs, il faut savoir qu'il existe un certain nombre de cas bien étudiés où, malgré les techniques les mieux suivies, il fut impossible de découvrir une modification morphologique quelconque dans les divers tissus de l'encéphale. Ces faits correspondent probablement à des cas où l'évolution a été si rapide, que des lésions décelables par les techniques actuelles n'ont pas

1. Voir la planche n° 10.

eu le temps de s'établir : car il est avéré que, dans les toxi-infections aiguës qui frappent l'encéphale, ce dernier peut manifester des troubles sérieux avant de présenter des lésions décelables : c'est la phase des troubles fonctionnels, précédant celle des lésions organiques capables d'être mises en évidence.

Les petites cellules pyramidales sont un peu moins atteintes ; toutefois, très nombreuses sont celles qui présentent un début d'atrophie pseudo-pigmentaire, ou une teinte bleue uniforme avec un aspect terne et vitreux caractéristique de l'imminence de la chromatolyse. Les fibres nerveuses encéphaliques offrent assez rarement des lésions manifestes. Celles qui, à la surface, forment le réseau d'Exner, sont irrégulières, moniliformes ; certaines ont disparu, d'autres montrent des altérations dégénératives rendues très nettes par la méthode de Marchi. De semblables lésions ont été rencontrées sur les fibres radiaires des circonvolutions, sur les fibres centro-ovalaires, mais avec une fréquence très relative ; et, tant au point de vue de la constance qu à celui de l'intensité, elles cèdent le pas aux altérations des cellules corticales.

Les autres éléments du cortex prennent une part moins importante aux phénomènes irritatifs. Autour des cellules pyramidales les plus altérées, on constate une augmentation des éléments ronds de nature névroglique, mais augmentation discrète, sans grande signification.

Les capillaires portent des lésions chroniques atténuées, mais, fait important à retenir, on ne constate pas de capillarite, et il n'y a pas, entourant les vaisseaux, de manchons de cellules diapédésées.

C'est donc presque exclusivement par la réaction du tissu neuro-épithélial (cellules nerveuses et névroglie) que se caractérise l'histologie pathologique de la psychose polynévritique.

Toutefois, Deroubaix, dans une étude récente, semble aller trop loin lorsqu'il oppose la réaction purement parenchymateuse de cette psychose à la réaction parenchymateuse et interstitielle de la paralysie générale. En réalité, la question est moins simple, et nous savons que si, dans la majorité des cas, l'élément mésodermique ou vasculo-conjonctif est indemne de lésions aiguës, il porte toujours la trace d'atteintes antérieures, reliquats de l'intoxication chronique qui crée la réceptivité du sujet à la toxi-infection, cause immédiate de la psychose.

Je rappellerai à ce propos que dans la seconde de mes observations, on pouvait affirmer l'irritation méningée de par le résultat de la ponction lombaire. Celle-ci, pratiquée au début des accidents psychopathiques, a montré une abondante lymphocytose, preuve indéniable de la participation des méninges au processus irritatif.

La leucocytose du liquide céphalo-rachidien est chose rare dans la psychose

de Korsakoff ; Widal, Joffroy, Dupré, qui l'ont cherchée dans de nombreux cas ne l'ont point rencontrée. Elle a cependant été observée dans plusieurs faits probants (Udine).

Ces altérations méningées, dont la lymphocytose est le témoignage, doivent être considérées, non pas comme secondaires à la polynévrite elle-même, car on sait que même des névrites radiculaires très étendues ne la provoquent pas (Widal et Le Sourd), mais comme des lésions méningées surajoutées, dont la cause paraît le plus souvent revenir à l'alcoolisme antérieur.

En résumé, on peut admettre à l'heure actuelle, que, dans la plupart des cas, la psycho-polynévrite a une base anatomique lésionnelle, portant plus spécialement sur les cellules pyramidales ; mais en ajoutant que loin d'être purement parenchymateuse, cette altération, cause immédiate des troubles mentaux, a évolué sur un fonds lésionnel antérieur, à la fois parenchymateux et interstitiel, créé par l'intoxication chronique.

Enfin, il faut rappeler que certaines autopsies de psycho-polynévrites ont montré l'association, avec les altérations diffuses précédentes, de désordres anatomiques plus profonds, causes d'une terminaison fatale, qui, au cours de la cérébropathie toxémique, peut survenir brusquement

En effet, il existe des cas où, au complexus anatomique que nous venons de décrire, s'ajoutent des lésions des vaisseaux, telles que des hémorragies se produisent (Bonhoëffer), et provoquant parfois des lésions de ramollissement en foyer ou diffus. Ces lésions associées, à la vérité rares, ont été observées soit dans les hémisphères (Bonhoëffer), soit et plus souvent, dans les pédoncules cérébraux et la protubérance, affectant le type de la polioencéphalite supérieure de Wernicke (Bœdecker, Raimann, Thomsen, Suckling, Muravieff). Enfin, mais plus rarement encore, on a constaté, à l'autopsie de cas brusquement terminés par la mort, la présence de vastes ramollissements du cerveau, liés à un processus artériopathique des gros vaisseaux. Ces artérites ou ces foyers d'encéphalite, qui compliquent la cérébropathie ne peuvent évidemment pas être considérées comme les lésions propres à cette psychose ; toutefois, elles relèvent vraisemblablement de l'agent même de la psycho-polynévrite.

*
* *

J'arrive en dernier lieu à la partie la plus discutée de cette question : la pathogénie. Encore que durant ces dernières années, bien des points aient été éclaircis, de nombreuses obscurités subsistent néanmoins.

Si la nature toxique des accidents psycho-polynévritiques est admise, à l'heure actuelle, par tous les auteurs, l'origine même de cette intoxication prête à discussion, et à cet égard la voie est ouverte à de nouvelles recherches.

On sait, cependant, que les intoxications exogènes les plus diverses peuvent produire le syndrome de Korsakoff, et que les intoxications d'origine endogène, qu'elles soient dues à des viciations humorales par troubles viscéraux ou à des toxines microbiennes, sont capables d'aboutir au même résultat. Toutefois, la question devient plus complexe lorsqu'on cherche d'une manière précise le mode d'action d'un poison déterminé, l'alcool, par exemple.

On ne saurait admettre, sans discussion, que les troubles mentaux aigus qui surviennent chez les alcooliques, l'ivresse exceptée, soient dus à l'action de l'alcool sur les centres nerveux; en effet, d'une part, on ne trouve pas d'alcool dans l'organisme des alcooliques, en dehors de l'imprégnation coïncidant avec les excès de boisson; d'autre part, l'alcool est rapidement transformé; et enfin, les troubles cérébraux apparaissent fréquemment après une longue période d'abstinence; même dans certains cas, l'abstinence brusque semble être la cause provocatrice des accidents. Ce sont donc plutôt des accidents para-alcooliques: et si on ne peut nier l'influence primordiale du poison éthylique, du moins son action directe, à elle seule, ne peut-elle suffire à expliquer la genèse de la psychose polynévritique.

En réalité, ainsi que les recherches de Klippel, de G. Ballet, de Krükenberg, L. Lévi, M. Faure, Lhermitte l'ont démontré, c'est grâce aux lésions hépatiques surtout, et aux lésions rénales secondairement, provoquées par l'alcool, que celui-ci se trouve être le facteur étiologique le plus fréquent de la psychopolynévrite. Ce rôle de ces lésions hépatiques(de la cirrhose hypertrophique graisseuse surtout), dans la pathogénie des névrites elles-mêmes, vient d'être récemment mis en lumière par MM. Klippel et Lhermitte[1].

Cependant, si cette perturbation hépato-rénale peut se trouver, à elle seule, responsable de la détermination du syndrome morbide, elle n'explique pas, dans tous les cas, l'apparition des accidents. Souvent elle agit en préparant le terrain à une toxémie infectieuse surajoutée, par infection gastro-intestinale, hépatique, urinaire, qui devient ainsi la cause efficiente de la psychose. La façon dont se combinent ces divers facteurs pour produire les accidents cérébraux chez les alcooliques, explique ainsi la possibilité du développement d'accidents en tout semblables chez des individus indemnes de toute tare alcoolique, puisque le poison exogène n'agit pas par son influence propre sur les centres nerveux, mais par l'intermédiaire de processus toxiques ou toxi-infectieux secondaires. Il est probable, enfin, que ces deux grands émonctoires ne sont pas les seuls qui soient touchés, ni les seuls susceptibles, par leurs déviations fonctionnelles, de provoquer l'apparition de la psychose. L'insuffisance des glandes internes à fonction antitoxique ne peut-elle pas produire des effets

1. Klippel et Lhermitte. *Loco citato.*

analogues? Mais c'est là une question encore trop neuve pour qu'on puisse l'envisager ici.

Il est, d'ailleurs, intéressant de remarquer que cette combinaison complexe de causes déterminantes, conditionnées par l'alcoolisme intervenant comme cause primordiale, se rapproche singulièrement de l'association des conditions morbides qui peuvent être invoquées dans la pathogénie des encéphalopathies en rapport avec une auto-intoxication par insuffisance viscérale, comme les encéphalopathies urémiques que nous étudions plus loin. C'est pourquoi il serait impossible de vouloir attribuer une spécificité, en rapport avec l'agent pathogène, aux différents processus encéphalopathiques d'origine toxique et toxi-infectieuse. La cause primordiale, qui les tient hautement sous sa dépendance, agit par l'intermédiaire de conditions secondaires, qui apparaissent souvent comme les causes vraiment efficientes des accidents déterminés en fin de compte.

Il reste enfin à élucider les rapports qui unissent les accidents psychopathiques aux phénomènes polynévritiques. Et tout d'abord doit-on ranger dans le cadre de la psychose de Korsakoff tous les accidents mentaux s'associant à une polynévrite?

Si l'on considère cette affection comme un syndrome clinique à caractères bien définis, une telle généralisation est impossible. Quoique ce syndrome représente le type psychopathique de beaucoup le plus souvent observé au cours des polynévrites, on sait que l'on rencontre parfois, associés à celles-ci, soit les troubles de l'alcoolisme chronique, soit le syndrome de confusion mentale proprement dit, et même le délire aigu. Dans un autre ordre d'idées, Cristiani, Anglade, n'ont-ils pas observé des altérations des nerfs périphériques, en l'absence même de symptômes polynévritiques, dans certaines maladies mentales, telles que la mélancolie avec stupeur?

D'autre part, il est avéré, et les observations en sont nombreuses (Tilling, Gudden, Jolly, Schültze, Monckemüller, Lückerath, Meyer et Raecke), que le syndrome de Korsakoff peut être observé en l'absence de toute polynévrite. C'est qu'en effet psychose et polynévrite doivent être considérées comme traduisant cliniquement des processus déterminés par une même cause, s'associant fréquemment dans une marche parallèle, mais pouvant aussi naître et évoluer isolément.

On a pu se demander si les altérations qu'on observe dans les cellules corticales sont primitives ou secondaires à la lésion des fibres qui en émanent. Les caractères de ces lésions cellulaires (chromatolyse centrale) tendent à les rapprocher des lésions secondaires qu'on observe dans ces mêmes cellules corticales, à la suite des sections pathologiques ou expérimentales des fibres de projection (G. Ballet, M. Faure, Marinesco). Toutefois, l'absence de lésions

sur les fibres de projection ou d'association, coexistant avec des altérations cellulaires dûment constatées, permet de penser que la même cause toxique, qui a adultéré les nerfs périphériques, a également imprégné les neurones corticaux, tantôt dans leur partie centrale et trophique, tantôt dans toutes leurs parties, cellule et prolongements. Cette atteinte n'a, d'ailleurs, aucune régularité, et, dans certains cas, elle frappe davantage les nerfs périphériques, dans d'autres, les neurones corticaux. Mais qu'elles soient surtout polynévritiques ou psychopathiques, ces affections représentent, ainsi que le dit Dupré, les variétés de localisation d'un même processus anatomo-clinique : l'atteinte toxi-infectieuse du neurone périphérique et central, lésion bipolaire, dont l'expression clinique sera, d'une part, le désordre mental, d'autre part, le syndrome polynévritique.

Envisagée de la sorte, la psychose de Korsakoff, syndrome clinique caractérisé, moins par sa fréquente association avec la polynévrite, que par les traits particuliers de sa symptomatologie, fait partie du groupe des psychoses déterminées par une encéphalopathie toxique ou toxi-infectieuse à évolution aiguë ou subaiguë ,psychoses qui, selon leurs caractères prédominants, peuvent être classées nosographiquement sous les noms de « confusion mentale », de « psychose polynévritique » et de « délire aigu ».

CHAPITRE IV

LES CÉRÉBROPATHIES AUTO-TOXIQUES

LES PARALYSIES URÉMIQUES

SOMMAIRE

Introduction et historique. — Parmi les encéphalopathies par auto-intoxication, les plus fréquentes sont les encéphalopathies urémiques; les paralysies sont leur expression clinique la plus commune.

Étude clinique. — Observation. — Femme de quarante ans, atteinte d'une néphrite chronique avec phénomènes d'urémie lente à manifestations nerveuses et respiratoires. — Depuis deux ans, hémiplégie gauche incomplète avec hémianesthésie et affaiblissement global des facultés mentales. Les phénomènes paralytiques ont varié dans leur intensité, parallèlement aux manifestations générales de l'urémie. Il s'agit d'une encéphalopathie urémique proprement dite, et non pas d'une hémorragie ni d'un ramollissement thrombosique. Réserves à faire sur la nature de l'hémianesthésie.

Symptomatologie. — Les paralysies urémiques. — Signes prémonitoires. — Différents modes de début ; réapparition d'une paralysie organique ancienne sous l'influence de l'urémie ; début apoplectiforme. L'hémiplégie urémique reste flasque; elle est le plus souvent incomplète, variable, mobile et à rechutes. Les paraplégies. Les troubles sensoriels. Les aphasies. Le pronostic de paralysies urémiques.

Anatomie pathologique et Pathogénie. — A l'autopsie des urémiques, on rencontre très fréquemment des hémorragies ou des ramollissements, de date récente ou ancienne, et des lacunes de désintégration cérébrale : ce sont des lésions associées.

Les altérations qui sont directement causées par l'urémie sont : l'œdème cérébral souvent accompagné d'anémie, parfois de la congestion pie-mérienne; histologiquement, la dilatation des gaines vasculaires et l'élargissement névroglique, et, dans certains cas, des lésions diffuses des éléments nerveux. La dégénérescence du faisceau pyramidal a été exceptionnellement constatée. Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu et hypertoxique; quelques faits d'irritation méningée.

Discussion des théories pathogéniques : la théorie de l'œdème cérébral; expériences de Raymond et Arthaud; la théorie de l'intoxication des éléments nerveux : récentes études expérimentales.

Conclusion : la pathogénie de l'urémie cérébrale est complexe; les lésions antérieures, en relation ou non avec l'insuffisance rénale, ont un rôle très important de prédisposition et de localisation. Dans la détermination des différentes manifestations de l'encéphalopathie urémique, s'associent, à des degrés divers, l'intoxication des éléments nerveux, l'œdème cérébral et l'hypertension. Enfin, il est vraisemblable qu'un certain nombre de paralysies urémiques sont sous la dépendance d'une encéphalite toxi-infectieuse, survenant comme une complication intercurrente de l'urémie.

Introduction et historique

La conception de l'auto-intoxication, telle que l'a formulée Bouchard, a considérablement élargi le cadre des encéphalopathies toxiques ; et l'on peut dire qu'il n'est aucune des maladies en rapport avec une modification des humeurs, de nature toxique, qui ne puisse, à telle époque de son évolution, se compliquer de troubles cérébraux d'ordre somatique ou d'ordre psychique.

Ce sont les maladies de la nutrition, comme la goutte, dont les manifestations cérébrales étaient déjà classées par Lecorché en cinq groupes, auxquels il faut ajouter les crises jacksoniennes et les hémiparésies transitoires; et comme le diabète, qui, en dehors même des accidents nerveux terminaux, peut encore provoquer, au cours de son évolution, soit des troubles mentaux, soit des manifestations somatiques, telles que l'hémiplégie, les troubles sensoriels, les attaques épileptiformes.

Ce sont aussi certaines affections dues à une surproduction dans l'organisme de substances de déchet, particulièrement toxiques pour le système nerveux, comme le coup de chaleur ; ou déterminées par la résorption de toxines anormalement produites, comme l'auto-intoxication gastro-intestinale.

Ce sont encore les maladies résultant de l'altération des appareils chargés de l'élaboration ou de l'élimination des produits toxiques de l'organisme, comme les états d'insuffisance hépatique ou rénale.

Peut-être, enfin, faudra-t-il un jour rapprocher, de ces encéphalopathies par auto-intoxication, des phénomènes nerveux d'ordres divers, du domaine psychique et somatique, et qui sont liés aux altérations des glandes à sécrétion interne.

Parmi ces encéphalopathies relevant d'un état d'auto-intoxication, celle qui a été le plus étudiée jusqu'ici est certainement l'encéphalopathie urémique, et cela en raison de la fréquence et de la richesse de ses manifestations.

Les troubles psychiques en rapport avec les affections rénales étaient connus depuis fort longtemps déjà quand Lasègue en fit, en 1852, l'étude magistrale. Depuis, la symptomatologie psychopathique du brightisme s'est enrichie de nombreux travaux : leur résultat a été, d'une part, d'établir la distinction entre les psychoses urémiques proprement dites, directement causées par l'auto-intoxication d'origine rénale, et les psychopathies de nature diverse qui peuvent s'observer chez les brightiques, influencées à vrai dire par l'état

d'insuffisance rénale, mais conservant leur individualité nosologique. D'autre part, ils ont mis en relief toute cette gamme de troubles psychiques élémentaires et d'états neurasthéniques, survenant surtout au cours de l'urémie chronique, dont la fréquence est infiniment plus grande que celle des psychoses caractérisées.

En dehors des grands syndromes, tels que les convulsions localisées ou généralisées et le coma, qui surviennent souvent à titre de complications terminales de l'urémie, et à côté des petits accidents nerveux décrits par Dieulafoy, manifestant communément l'état d'insuffisance rénale (céphalée simple ou migraineuse, vertiges, phénomènes sensitivo-sensoriels, etc.), les états d'urémie, dans la forme chronique surtout, donnent assez souvent naissance à des phénomènes encéphaliques, dont les principaux types sont les diverses formes d'épilepsie jacksonienne, les paralysies motrices ou sensitives, à forme hémiplégique surtout, l'aphasie, l'hémianopsie.

Les paralysies urémiques sont de date relativement récente. Jusqu'en 1880, l'aphorisme émis par Lasègue en 1852 restait un article de foi : « A quelque époque de la maladie de Bright que l'on se place, quelle que soit l'intensité de la stupeur, jamais on ne constate de paralysie si limitée, si incomplète qu'on veuille le supposer. Toutes les fois qu'une paralysie concomitante est signalée, on peut affirmer qu'elle résulte d'une cause locale et qu'elle n'est pas sous la dépendance d'une maladie de Bright. »

Carpentier, en 1880, et peu après Paetsch, Jackel, Jaccoud, von Leyden, Leichtenstein, avaient publié les premières observations précises de paralysie urémique ; mais ces faits étaient restés ignorés de la majorité des observateurs, et les seuls troubles cérébraux de l'urémie, jusqu'alors connus, étaient les accidents convulsifs et comateux. Les paralysies urémiques ne devinrent classiques qu'à partir des deux mémoires publiés dans la *Revue de médecine*, en 1885, l'un par moi-même, et l'autre, deux mois plus tard, par Chantemesse et Tennesson. Nous émettions d'ailleurs, et séparément, des opinions sensiblement analogues en ce qui concernait la pathogénie.

Dès lors, l'existence des paralysies urémiques ne fut plus contestée par personne. Les nombreuses observations publiées depuis confirmèrent la description clinique que nous en avions faite. Parurent successivement les travaux de Bernard, Lancereaux, Level, Chauffard, Dreyfus-Brisac, Gammatei, Florand et Canniot, Dercum et Massalongo, Boinet[1], Baillet[2], etc. Parallèlement on reconnut l'existence des aphasies urémiques (Ballet[3],

1. Boinet. De l'hémiplégie urémique. (*Revue de médecine*, décembre 1892.)
2. Baillet. Des paralysies urémiques. (*Thèse de Paris*, 1889.)
3. Ballet. *Leçons de clinique médicale*, 1897, p. 281.

Dupré[1]), et des hémianopsies urémiques (Pick[2]), accidents de même ordre et de même nature. Ce qui a été mis en discussion, ce qui peut toujours l'être, c'est la pathogénie de ces accidents; je reviendrai sur ce point en tenant compte de quelques faits plus récents, qui éclairent singulièrement cette pathogénie.

* * *

Étude clinique

Et, d'abord, est-ce un diagnostic facile à porter que celui de paralysie urémique? La question se pose différemment suivant les cas. Voici un malade jeune, atteint d'accidents urémiques indéniables, survenus au cours d'une néphrite subaiguë, scarlatineuse ou autre. Pendant l'évolution de la néphrite et parmi diverses manifestations d'insuffisance rénale, survient une hémiplégie, une monoplégie, une aphasie, etc. Ces phénomènes se sont produits lentement ou brusquement; ils sont mobiles, en ce sens que la paralysie semble certains jours rétrocéder presque complètement, pour réapparaître bientôt; le malade n'a pas d'affection cardiaque; le diagnostic de paralysie urémique se pose alors facilement. Il n'en est pas de même quand les phénomènes d'urémie sont peu marqués, et surtout quand ils se produisent chez un scléreux vasculaire, comme dans le cas dont l'observation suit, car on doit, tout d'abord, penser à une hémorragie cérébrale ou à un ramollissement thrombosique, en n'oubliant pas que l'albuminurie peut exister à titre d'épiphénomène dans l'hémorragie cérébrale.

A titre d'exemple d'encéphalopathie urémique, voici une intéressante observation, qui réunit à la fois des troubles psychiques et une hémiplégie dont la nature ne peut être contestée, et dans laquelle on trouvera, nettement accusés, les caractères distinctifs de la symptomatologie et de l'évolution des paralysies brightiques.

Observation. — Il s'agit d'une femme de quarante ans, couturière. Dans ses antécédents héréditaires, on relève les renseignements suivants qui présentent leur intérêt : la grand'mère paternelle est morte aliénée, ainsi qu'une tante.

Toute jeune, elle a été sujette aux épistaxis. Dès l'âge de sept ans, elle aurait présenté une paraplégie ayant duré toute une année, et qui, ensuite, guérit entièrement. Il est impossible d'être fixé sur la nature de ce trouble qui, par la suite, n'a laissé aucune trace. Vers l'âge de huit ans, elle aurait eu, pendant six mois, des accès de

1. Dupré. De l'aphasie urémique. (*Congrès de Lyon*, 1894.)
2. Pick. *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.* Bd LVI, fasc. 1 et 2.

fièvre intermittente. Réglée vers seize ans, assez irrégulièrement d'ailleurs, elle devint chlorotique; puis, vers dix-huit ans, sa santé se raffermit, et resta bonne jusqu'à trente-quatre ans. A cette époque, elle reçut un coup de pied de cheval sur la malléole externe gauche; consécutivement, elle eut un abcès, avec phlébite de la jambe gauche.

En fait, c'est à trente-sept ans, en janvier 1901, que des accidents plus graves se produisent. A cette date elle ressentit, pendant quatre mois, de violents maux de tête, coïncidant avec une suppuration de l'oreille gauche. A diverses reprises, en décembre 1901 et en mai 1902, les maux de tête se reproduisirent, quoique moins intenses que la première fois, en même temps que la suppuration de l'oreille reparaissait. A la fin de cette même année, le 29 décembre 1902, au cours d'un accident, elle se brûla au poignet gauche ; elle se vit ou crut se voir entourée de flammes ; dans tous les cas, elle en éprouva une grande frayeur, et l'émotion ressentie fut assez forte pour lui faire perdre connaissance. Revenue à elle, au bout de quelques instants, elle vit son avant-bras et sa main gauches se gonfler. Cette tuméfaction, non douloureuse, aurait duré jusqu'au 15 janvier 1903. A partir du jour où l'accident s'est produit, elle commence à mal dormir ; elle est inquiète, tourmentée, et le 15 janvier au matin, en voulant se lever, elle constate que sa jambe gauche fléchit sous elle ; quelques instants après, elle ressent de la faiblesse dans le bras gauche, qui, assez rapidement, devient tout à fait impotent. Elle garde le lit quelques jours ; puis les accidents rétrocèdent en partie, suffisamment pour que, à quelque temps de là, elle essaye le métier de trieuse de papier ; mais elle ne peut le continuer longtemps. Comme elle est toujours fatiguée, toujours très essoufflée, elle se présente à la consultation de l'hôpital Cochin ; et elle est admise dans cet hôpital le 15 juin 1903.

Pendant son séjour, outre les phénomènes paralytiques du côté gauche, auxquels s'était associée une hémianesthésie, la malade présenta des troubles de la mémoire et une grande confusion dans les idées. Les phénomènes furent tels qu'on se demanda, un instant, si l'on ne se trouvait pas en présence d'une méningo-encéphalite diffuse. Puis, les accidents nouveaux, ainsi que l'hémiplégie, s'amendèrent suffisamment pour que, le 1er août, cette femme pût sortir de l'hôpital Cochin.

Pendant l'année 1904, elle fut continuellement souffrante ; en particulier, elle avait fréquemment des épistaxis et des accès d'étouffements ; elle était faible, et incapable de travailler. C'est dans ces conditions qu'elle fut reçue, dans mon service de la Salpêtrière, les premiers jours de l'année 1905. Après trois mois de séjour, sous l'influence d'un traitement suivi, son état s'est un peu amélioré ; cependant, assez fréquemment, et surtout le premier mois, elle a présenté, à diverses reprises, des accès d'oppression violente, avec céphalée intense, névralgie faciale, et accompagnés d'une accentuation évidente des phénomènes paralytiques.

Actuellement (octobre 1905), cette femme, paraît beaucoup plus que son âge ; elle se tient mal, légèrement voûtée, la tête un peu inclinée en avant et à gauche. La peau du visage est ridée, comme bouffie, d'une pâleur jaunâtre ; les yeux paraissent un peu enfoncés dans l'orbite, par suite du gonflement des paupières, en particulier de l'inférieure ; la conjonctive apparente est sillonnée de vaisseaux sanguins dilatés. Cet ensemble donne à la face un aspect vieillot très particulier. La tristesse est peinte sur le

visage; la malade est très déprimée. Les autres régions de l'organisme sont amaigries, parsemées de plis, à l'exception des malléoles et de la face dorsale des pieds; dans ces régions, en effet, on note que le tissu cellulaire sous-cutané est légèrement bourssouflé, et présente un œdème à godet.

Pendant la marche, la tête et le tronc sont inclinés en avant et à gauche; la jambe gauche fauche légèrement, et le bras gauche pend le long du corps; il est moins mobile que le bras droit. Au membre supérieur gauche, la force musculaire est très diminuée pour les différents mouvements de la main et de l'avant-bras, moins pour ceux du bras et de l'épaule. Le membre inférieur gauche est parésié, mais moins atteint dans sa force que le membre supérieur du même côté. Les mouvements du côté droit ont conservé toute leur énergie. Il n'y a pas de déviation faciale.

Les réflexes tendineux et osseux sont légèrement exagérés à gauche; il existe, au pied gauche, une ébauche de trépidation spinale légitime; enfin, de ce même côté, le réflexe de l'orteil est assez nettement en extension. Il n'existe pas de contracture du côté hémiplégié, malgré l'ancienneté des accidents paralytiques.

L'examen électrique montre des réactions normales.

L'examen de la sensibilité dénote une hypoesthésie très nette, pour tous les modes, sur tout le côté gauche du corps, face comprise. La sensibilité superficielle seule est touchée; les sensibilités profondes, par contre, sont normales.

Depuis deux ans, la malade se plaint encore, et très vivement, de souffrir de la tête. Lorsqu'on lui demande de préciser ce qu'elle ressent, elle répond qu'il lui semble que, par instants, sa tête va éclater, qu'elle a une sorte de barre douloureuse au niveau du front et des yeux, un poids non moins douloureux sur le sommet du crâne; en outre, des élancements douloureux violents, venant par accès, au pourtour des orbites, tantôt d'un côté, tantôt de l'autre. Ces crises douloureuses, quand elles ont leur maximum d'intensité, sont quelquefois accompagnées de nausées, de vomissements, de refroidissement général du corps, de tendance à la syncope. Parfois, elles coexistent avec de grands vertiges. Si, enfin, on presse un peu fort, au niveau des tempes, au niveau de l'émergence des nerfs sus-orbitaires, on détermine une douleur vive, et l'on provoque, en dehors de l'endolorissement constant de cette région péri-orbitaire, de véritables accès de névralgie.

L'examen mental révèle des troubles qui, pour être moins accentués qu'à une époque antérieure, n'en sont pas moins encore très manifestes. La malade répond à peu près correctement aux questions banales concernant les faits journaliers; mais on n'a pas de peine à se rendre compte de l'existence d'une amnésie diffuse et globale. Son attention est difficile à fixer; les perceptions sont retardées et imprécises; la synthèse des opérations mentales est considérablement ralentie; la volonté, l'initiative sont très diminuées. Cependant, aucune conception délirante, pas d'hallucinations, pas de perversion du jugement, à proprement parler, mais un manque de sens critique, un certain puérilisme, et une suggestibilité très grande.

D'autre part, l'émotivité est extrême; les questions les plus simples provoquent des pleurs, et un tremblement momentané des lèvres et de la langue, dont la conséquence est une véritable dysarthrie, passagère, mais assez marquée.

Elle se plaint encore de mal entendre, surtout du côté gauche ; et de fait, l'examen montre des traces très nettes d'altérations anciennes et cicatrisées de l'oreille moyenne, principalement à gauche. Elle accuse enfin une certaine amaurose, d'allure transitoire. Or, M. Dupuy-Dutemps a constaté de la rougeur et de la congestion des papilles, qui sont légèrement saillantes; les vaisseaux sont flous et dilatés, comme voilés par l'œdème rétinien. En outre, on observe sur la rétine des exsudats abondants formant des taches blanc mat, arrondies ou ovalaires, qui, au niveau de la macula, dessinent une figure festonnée, et auxquels s'ajoutent des hémorragies rétiniennes en flammèches.

Le tableau symptomatique viscéral est celui d'une néphrite chronique qui, depuis longtemps se manifestait par le phénomène du doigt mort, les crampes dans les mollets, surtout la nuit, les secousses douloureuses dans les jambes, les insomnies fréquentes, les digestions pénibles avec sensations nauséeuses. Actuellement, elle est en cours d'accidents urémiques subaigus. La respiration est un peu rapide et saccadée; par moments, la malade aspire bruyamment; d'autres fois, elle fait des sortes de pauses, puis la respiration se précipite pendant un instant, pour se ralentir ensuite et s'arrêter à nouveau. C'est en somme le rythme de Cheynes-Stockes, avec quelques irrégularités. A d'autres moments, elle a de véritables crises de dyspnée, qui durent de quelques minutes à quelques heures; pendant ces crises, l'hémiplégie motrice semble s'accentuer.

Il existe une hypertrophie cardiaque évidente : la pointe de cet organe bat dans le sixième espace intercostal, au delà du mamelon; la matité cardiaque présente une augmentation transversale et verticale; le choc précordial est exagéré et l'on perçoit un bruit de galop, plus ou moins net, avec un retentissement du deuxième bruit à la base. Les artères périphériques, en particulier les radiales, sont un peu dures; la tension artérielle se tient entre 21 et 23, à l'appareil de Potain. Le pouls est dur, tendu, et présente un rythme assez irrégulier, variant entre 90 et 60 par minute.

L'examen des poumons fait entendre aux deux bases, principalement en arrière, des râles muqueux moyens, existant aux deux temps de la respiration et se déplaçant lors des quintes de toux; dans le reste de leur étendue, quelques râles sibilants et ronflants. Il est manifeste que ces phénomènes objectifs sont hors de proportion avec les accès de dyspnée.

Les urines sont assez abondantes, leur quantité oscillant entre 1 200 grammes et 1 700 grammes. Elles sont claires et mousseuses. Le taux des chlorures et des éléments azotés est au-dessous de la normale. Après avoir contenu 4 grammes d'albumine par litre, elles en présentent encore 1 gr. 35.

Actuellement, en présence d'un tableau aussi caractéristique de néphrite chronique, néphrite mixte évoluant chez une scléreuse, avec accidents urémiques déjà très sérieux, il est véritablement facile de déterminer la nature de ces troubles encéphalopathiques, et d'écarter les diagnostics de méningo-encéphalite diffuse et de tumeur cérébrale, diagnostics qui, cependant, ont été discutés à l'époque où les accidents rénaux étaient beaucoup plus effacés.

Mais il est intéressant de remarquer, à ce propos, que les troubles intellec-

tuels de l'encéphalopathie urémique, associés avec des symptômes somatiques tels que la dysarthrie, les hémiplégies transitoires, les crises épileptiformes généralisées ou localisées, peuvent prendre quelque temps l'aspect de la paralysie générale, surtout s'ils évoluent d'une façon insidieuse chez un sujet relativement jeune.

D'autre part, céphalées, vomissements, troubles amaurotiques, joints aux manifestations en foyer rappellent parfois d'assez près le tableau morbide des tumeurs cérébrales et nécessitent une étude attentive pour en être différenciés. L'examen oculaire est alors la pierre de touche du diagnostic. Dans le cas de notre malade, il est absolument caractéristique du processus urémique.

Toutefois, alors même que les relations des troubles encéphalopathiques avec la néphrite chronique paraissent évidentes, il y a toujours lieu de savoir s'ils ne doivent pas être rapportés à une hémorragie cérébrale ou méningée, à un ramollissement thrombosique, ou même embolique, complications fréquentes des néphrites chroniques, surtout quand celles-ci s'accompagnent d'artérioselérose. Or, dans le cas présent, l'évolution des accidents et les caractères des phénomènes paralytiques infirment nettement cette hypothèse. Cette femme n'a pas eu d'ictus ; mais par contre des troubles intellectuels, des névralgies, des céphalées, précédèrent de longue date l'apparition de la paralysie. Celle-ci est restée incomplète; malgré son ancienneté, elle ne se complique pas de contracture et les réflexes sont faiblement exagérés; enfin, et surtout, toute son évolution a été d'une mobilité, d'une variabilité remarquables. L'apparition et le degré d'intensité des phénomènes paralytiques ont suivi les phases de l'état d'insuffisance rénale, jour par jour, pourrait-on dire, puisque, tout dernièrement, l'hémiplégie s'accentuait visiblement au cours des accès de dyspnée de Cheynes-Stokes. Ce sont là, comme nous allons le voir, les grands caractères différentiels des paralysies urémiques.

Toutefois, il est un point qui mérite une réserve : c'est l'existence, chez cette malade, de troubles de la sensibilité superficielle, uniformément répandus sur toute la moitié gauche du corps, face comprise. Cette hémianesthésie n'a point les caractères des hémianesthésies organiques : son étendue et son uniformité, sa constance contrastant avec la variabilité des phénomènes moteurs, l'absence de troubles sensitifs profonds, permettent de la considérer comme étant de nature fonctionnelle; suivant les termes classiques, il s'agit donc d'une « hémianesthésie hystérique surajoutée ». Le fait est d'ailleurs très fréquent au cours des paralysies urémiques.

*
* *

C'est surtout au cours des urémies lentes que surviennent les accidents

paralytiques, et plus souvent chez des adultes et des vieillards que chez des individus jeunes. Lorsqu'ils éclatent au cours d'une urémie aiguë, ils sont alors intimement liés à des phénomènes convulsifs graves, et sont en général l'annonce d'une terminaison fatale. Apparaissant avec prédilection au cours des néphrites chroniques, dites interstitielles, les paralysies urémiques prennent alors une physionomie particulière, en rapport avec l'insidiosité et la variabilité de la longue évolution de l'état d'insuffisance rénale.

Dans ce cas, il est de règle que les troubles moteurs s'annoncent par des symptômes prémonitoires qui sont les phénomènes généraux de l'urémie, et en particulier, par des manifestations nerveuses comme les céphalées, les vertiges, les troubles sensoriels, les névralgies occipitales et du trijumeau. Ils sont encore assez souvent précédés, comme dans le cas que nous avons rapporté, soit de manifestations psychiques élémentaires comme la torpeur intellectuelle, l'hébétude, l'altération diffuse de la mémoire, les cauchemars et les hallucinations vespérales, soit même de syndromes mentaux plus nettement caractérisés, à type de confusion mentale hallucinatoire ou de dépression mélancolique.

Mais il est aussi des formes d'urémie lente, dans lesquelles, sans antécédents notables et sans prodromes bien apparents, le malade est brusquement frappé de symptômes paralytiques.

Ceux-ci débutent selon différents modes que l'on peut ramener à trois types principaux.

Tout d'abord, chez certains malades, porteurs d'une lésion ancienne du cerveau, indépendante de l'urémie, lésion guérie ou suppléée, on peut voir reparaître tout à coup, sous l'influence de l'insuffisance rénale, sans nouvelle hémorragie ni thrombose, tous les symptômes qui avaient constitué le tableau morbide de la lésion primitive. Le retour de ces anciennes paralysies apparaît de la sorte comme un épiphénomène de l'état dyscrasique actuel : mais il est cependant, comme nous le verrons, conditionné par celui-ci. Ce sont des *paralysies urémiques secondaires*.

Les *paralysies urémiques primitives* peuvent survenir avec ou sans phénomènes généraux prémonitoires, et dans certains cas d'une manière brusque, quelquefois même pendant une apparente accalmie des symptômes d'insuffisance rénale. Ainsi certains sujets sont frappés subitement d'un ictus, au cours duquel apparaît un syndrome hémiplégique, accompagné dans quelques cas de déviation conjuguée de la tête et des yeux (Bernard, Chauffard), et même d'élévation de température ; ces ictus urémiques se terminent généralement par la mort. Chez d'autres, à cette attaque d'une durée variable, succède un retour à la connaissance plus ou moins franc, pendant lequel on constate une hémiplégie qui reste flasque en général, et dont l'évolution ultérieure est soumise

à des variations. Ce sont les *types apoplectiformes* des paralysies urémiques, sur lesquels j'attirais l'attention dès 1885, et dont l'analogie avec les ictus de l'hémorragie et du ramollissement cérébral est telle, que même les symptômes d'urémie coexistants sont insuffisants pour établir le diagnostic clinique.

Enfin, dans la majorité des cas, les paralysies urémiques se développent sans ictus et sont précédées de phénomènes généraux et de manifestations nerveuses qui témoignent de leur origine dyscrasique. C'est ainsi qu'elles sont fréquemment annoncées par des contractures transitoires monoplégiques, hémiplégiques, paraplégiques; plus rarement par un état de spasmodicité uni ou bilatéral avec exagération des réflexes, signe de Babinski ou signe d'Oppenheim, ébauche de trépidation spinale, par des douleurs diffuses occupant un membre ou tout un côté du corps; parfois, enfin, par des grandes attaques convulsives ou par des convulsions localisées à type d'épilepsie Bravais-jacksonienne.

Ces crises jacksoniennes sont des manifestations fréquentes de la phase terminale de l'urémie nerveuse. Mais il n'est pas rare de les observer à une période beaucoup moins avancée, comme préludes de manifestations paralytiques; et elles persistent parfois au cours de l'évolution de celles-ci ou alternent avec elles. Enfin, elles apparaissent quelquefois à certaines périodes d'une urémie lente, ou comme symptôme isolé, ou simplement associées à des états de torpeur passagers et à des céphalées. (Vialard, Colleville, Rome[1].) C'est dans ce cas en particulier que leur nature a souvent été méconnue, au point qu'on a pratiqué l'intervention chirurgicale, comme le rapportent, dans leur *Traité de chirurgie cranienne*, MM. Broca et Maubrac.

Il est vrai que ces convulsions épileptiformes sont, en tous points, analogues aux crises déterminées par une lésion localisée du cerveau. Tantôt seulement cloniques, tantôt cloniques et toniques, elles peuvent se localiser à un membre ou à la face, mais plus souvent elles affectent la forme hémiplégique. La progression des convulsions, la rotation spasmodique de la tête et du cou, les paralysies flasques, partielles et transitoires, qui leur sont parfois consécutives, le sommeil et le stertor qui suivent la crise lorsqu'elle aboutit à la perte de connaissance, tout simule une épilepsie par lésion en foyer. Toutefois, comme les autres manifestations nerveuses de l'urémie, ces crises jacksoniennes trouvent dans leur variabilité d'aspect, dans leur mutabilité d'un côté à l'autre, chez un même sujet, des caractères qui plaident en faveur de leur origine toxique.

Précédées ou non de ces manifestations prémonitoires, les paralysies

1. Rome. La valeur séméiologique de l'épilepsie jacksonienne. (*Thèse de Lyon*, 1906.)

débutent souvent sans autres phénomènes cérébraux qu'un léger étourdissement : et même, parfois, elles s'établissent sous les yeux même du malade, soit rapidement, soit lentement et par étapes successives. Le type le plus fréquemment observé est l'hémiplégie. Considérée en elle-même, elle ne diffère pas essentiellement de celles qui sont causées par des lésions cérébrales en foyer. En règle générale, elle prédomine au membre supérieur; elle est plus accusée à l'extrémité des membres qu'à leur racine; elle affecte davantage certains groupes musculaires. Lorsque la paralysie se présente sous la forme monoplégique, elle se localise d'ordinaire sur le membre supérieur. Quand la face est intéressée, le trouble moteur prédomine sur sa partie inférieure: cette paralysie faciale est d'ailleurs moins fréquente que dans les hémiplégies organiques d'une autre nature. Rappelons que quelques faits de paralysie faciale à type périphérique ont été signalés par Letulle. Les troubles laryngés sont rarement observés; et le type pseudo-bulbaire est exceptionnel dans les paralysies urémiques pures. On peut en dire autant des hémiplégies alternes et des paralysies oculaires.

Les hémiplégies urémiques proprement dites restent flasques, dans la très grande majorité des cas; il en était ainsi chez notre malade, malgré l'ancienneté des accidents. La présence d'une contracture un peu accentuée doit faire soupçonner l'existence de lésions en foyer surajoutées.

Les réflexes tendineux sont d'ordinaire affaiblis, quelquefois même abolis, du moins au début. Ils peuvent rester longtemps tels ou s'exagérer un peu par la suite: la trépidation spinale apparaît quelquefois tardivement; mais ces signes de spasmodicité sont toujours loin d'atteindre l'intensité de ceux qu'on observe dans les paralysies par destruction cérébrale. Par contre, la présence du signe de Babinski ou d'Oppenheim est fréquente.

Voilà donc déjà quelques signes distinctifs des paralysies urémiques; mais c'est surtout dans leur évolution générale que se trouvent leurs caractères nettement différentiels. Rarement elles sont complètes et durables, si ce n'est pour celles qui surviennent au cours de la période terminale. En règle générale, elles sont incomplètes, variables, mobiles, avec des différences d'intensité variant selon les différentes phases de l'urémie, et présentant parfois un parallélisme remarquable avec l'évolution des phénomènes généraux. Toutefois, ce serait une erreur de croire à la concordance absolue entre les troubles moteurs et l'état d'insuffisance rénale considéré en lui seul; et c'est justement la discordance qui s'observe souvent entre les accidents paralytiques et le degré de perméabilité rénale, qui tend à prouver qu'il existe, à côté de la rétention toxique elle-même, d'autres facteurs intervenant dans la pathogénie de ces paralysies.

Plus fugace que toute autre hémiplégie organique, l'hémiplégie urémique

peut disparaître sans laisser de traces. Mais son retour est fréquent, et, pour ainsi dire, la règle; et elle affecte souvent cette forme à rechutes que nous observons chez notre malade. La paralysie peut encore s'étendre au côté opposé, plus ou moins rapidement. Dans un cas de Lancereaux, exceptionnel d'ailleurs, l'hémiplégie change de côté.

Pour être moins fréquent que l'hémiplégie, le syndrome de paraplégie urémique n'est pas rare. Ses prodromes, ses caractères, son évolution sont les mêmes que ceux de l'hémiplégie. Il en est de soudaines : Spillman rapportait, en 1905, un cas d'urémie foudroyante, dans laquelle les phénomènes paralytiques prirent la forme de paralysie ascendante suraiguë : paraplégie flasque complète, s'étendant très rapidement aux deux membres supérieurs et se terminant par des accidents bulbaires, trois heures après le début. Il en est d'intermittentes, dont les attaques ne laissent dans leur intervalle que des troubles des réflexes et le signe de l'extension du gros orteil. Il en est de permanentes, récemment étudiées par M. Alquier[1], chef de laboratoire de la Clinique de la Salpêtrière. Mais ces paraplégies permanentes, comme les hémiplégies de même ordre et de même nature, qui s'accompagnent de contracture et d'exagération manifeste des réflexes, sortent du cadre des paralysies urémiques proprement dites : nous aurons plus loin à envisager leur pathogénie.

Ces différentes paralysies peuvent être uniquement motrices; mais l'adjonction de troubles sensitifs est également fréquente. L'hémianesthésie reste en général incomplète et légère; elle offre les caractères généraux des anesthésies corticales : plus accentuée sur les membres et à leur extrémité, peu marquée à la face, et d'allure encore plus variable et plus transitoire que l'hémiplégie, qu'elle précède presque toujours dans sa disparition. Pour elle aussi, la diversité des types est grande : j'ai observé dans un cas une hémianesthésie double, quoique du type cortical; dans un autre, l'anesthésie totale de la conjonctive et de la pituitaire. Toutefois, une distinction s'impose : assez souvent, aux troubles moteurs s'ajoute une hémianesthésie plus durable, plus accentuée, intéressant également la moitié de la face et du tronc : elle doit alors être considérée comme étant de nature fonctionnelle.

Des troubles sensoriels d'origine centrale et organique s'ajoutent quelquefois aux manifestations motrices et sensitives; ils peuvent d'ailleurs exister indépendamment. Ce sont certaines surdités « uni » ou même bilatérales; et surtout l'hémianopsie homonyme, simple ou double, à laquelle Pick a consacré un important travail.

1. Alquier et Coxos, Les parésies spasmodiques permanentes de l'urémie. (*Société de neurologie*, 11 avril 1907.)

Les troubles du langage ont été signalés par Lancereaux, L. Monod, Chauffard, Rendu, Ballet, par moi-même et par d'autres ; en 1894, le rapport de Dupré les étudia dans leur ensemble, et, depuis, des cas nombreux en ont été rapportés. L'aphasie motrice s'associe d'ordinaire à l'hémiplégie ou à la monoplégie brachiale droites. Parfois aussi, d'ailleurs, elle survient isolément, et le fait est encore plus fréquent pour les aphasies sensorielles. L'aphasie à la fois motrice et sensorielle est la forme la plus fréquente. La cécité verbale avec agraphie a été signalée par Jocks, et des observations de surdité verbale sont dues à L. Monod et à G. Ballet.

Il est intéressant de noter que le syndrome d'aphasie isolé se rencontre avec une fréquence relativement plus grande chez les enfants, et dans cette forme d'urémie qui ne détermine que peu de paralysies : celle de la néphrite aiguë scarlatineuse. Comme l'hémiplégie, ces divers types d'aphasie n'ont évidemment rien qui les distingue, sinon leur caractère de variabilité. Certaines guérissent en quelques jours, en quelques heures même, comme celles de la néphrite aiguë chez les enfants. A moins qu'elle ne soit l'annonce d'accidents paralytiques plus graves, l'aphasie urémique est, suivant l'expression de Dupré, passagère, intermittente, variable et bénigne ; elle est donc analogue en cela aux hémiplégies de même nature.

Toutefois, si le pronostic fonctionnel et immédiat des accidents paralytiques de l'urémie est relativement bénin, il n'en est pas de même du pronostic général et ultérieur. D'une part, en effet, ces phénomènes précèdent souvent d'assez près, quand ils ne leur sont pas directement liés, les syndromes terminaux de l'urémie à forme nerveuse (convulsions et coma), et la mort leur succède ainsi dans les trois cinquièmes des cas environ. D'autre part, s'ils apparaissent à une période encore peu avancée d'une urémie lente, il est rare qu'ils ne soient pas suivis de rechutes, et de troubles mentaux, et qu'enfin des lésions organiques en foyer, de nature et de pathogénie diverses, ne viennent s'ajouter aux altérations dynamiques et aux phénomènes circulatoires primitifs, pour entraîner la mort ou pour constituer des paralysies permanentes et définitives.

* * *

Étude anatomo-pathologique et pathogénique.

La présence de ces lésions associées complique la question de la pathogénie des paralysies urémiques. Il est donc nécessaire, avant d'aborder ce problème, de bien préciser quelles altérations néeropsiques doivent être

considérées comme étant sous la dépendance directe de l'état d'urémie. A l'autopsie d'un certain nombre de malades morts en état d'urémie et ayant été atteints d'accidents paralytiques, on constate la présence d'une hémorragie cérébrale ou d'un ramollissement par thrombose, paraissant être de même date que les accidents paralytiques. Ces cas sont fréquents, puisqu'un grand nombre d'urémiques présentent des lésions d'artérite cérébrale; mais ce sont des lésions compliquant l'urémie et non des altérations urémiques. Cependant, une réserve est à faire, comme nous le verrons plus loin, pour certains ramollissements d'évolution plus ou moins lente et d'extension progressive, et dans lesquels on ne constate aucune oblitération artérielle manifeste. Leur étude mériterait d'être reprise, à l'aide des notions que nous possédons actuellement sur les encéphalites. Rappelons à ce sujet que Pick, ayant constaté, à l'autopsie d'un cas d'hémianopsie, un foyer de ramollissement du lobe occipital, le considérait comme une altération en rapport direct avec l'intoxication urémique, en invoquant le mécanisme de la coagulation intravasculaire, d'origine toxique.

Dans un autre groupe de faits, ceux dans lesquels l'urémie a provoqué la réapparition d'accidents paralytiques anciens et suppléés par la suite, on constate l'existence de cicatrices d'hémorragies ou de ramollissements; dans un cas, celle d'un ancien tubercule.

Dans un troisième groupe, correspondant aux paralysies spasmodiques à évolution lente, mais définitive, on rencontre des lacunes cérébrales périvasculaires, surtout dans les noyaux gris centraux et dans leur voisinage (couronne rayonnante et capsule interne), très souvent associées à un état athéromateux des artères corticales; les faisceaux pyramidaux sont sclérosés. Ces lacunes de désintégration cérébrale, constituées suivant le mécanisme indiqué par Pierre Marie et Ferrand, sont en dehors du cadre des lésions urémiques proprement dites; nous remarquons cependant que l'urémie chronique réunit un ensemble de conditions essentiellement favorables à leur développement : altérations des vaisseaux et des éléments nerveux par l'intoxication chronique, dilatation des espaces périvasculaires par l'œdème, hypertension artérielle. D'après Alquier, cette dernière cause jouerait, dans la production des lacunes, un rôle très important; celles-ci se développeraient surtout chez ceux des malades atteints d'urémie chronique qui présenteraient une hypertension marquée, en rapport avec une hyperplasie surrénale.

D'ailleurs, dans les deux groupes de faits qui précèdent, des altérations plus récentes, directement en relation avec l'urémie, s'ajoutent en général aux lésions que nous venons de décrire; elles seules constituent le substratum de l'encéphalopathie urémique proprement dite.

Le caractère le plus constant du cerveau, à l'autopsie des urémiques

atteints de paralysie, est, sans contredit, la présence de l'œdème cérébral, bien que, dans quelques cas, Chauffard, Level, et d'autres ne l'aient point constaté. A cet œdème, s'ajoute d'ordinaire une certaine hydropisie ventriculaire, parfois considérable, et méritant alors le vieux nom d'apoplexie séreuse. Le plus souvent diffus, l'œdème prédomine cependant, en général, dans l'un des hémisphères. Parfois il est relativement limité à l'un des lobes du cerveau, ou même se présente, comme l'avaient observé Leichtenstein, Chantemesse et Tennesson, sous forme d'œdème circonscrit, localisé dans une circonvolution ou dans une portion de la substance blanche.

Dans la règle, il s'accompagne d'une anémie cérébrale assez marquée, anémie qui, d'ailleurs, peut s'observer quelquefois en l'absence de l'œdème et de toute lésion vasculaire. Il peut s'agir, dans ce cas, d'un phénomène de vaso-constriction, suivant l'interprétation de Lancereaux. Lorsqu'elle s'ajoute à l'œdème, cette anémie peut encore s'expliquer par la compression exercée par l'exsudation séreuse, sur la circulation capillaire en particulier.

Par contre, depuis Frerichs, on a parfois constaté l'existence d'une congestion pie-mérienne et cérébrale, et même de suffusions hémorragiques superficielles. Mais ce sont là sans doute des lésions associées, peut-être en rapport, dans quelques cas, avec un processus phlegmasique des méninges, et plus souvent encore le résultat, et non la cause, d'accidents urémiques tels que les convulsions.

Histologiquement, le fait principal est la dilatation des gaines vasculaires, l'élargissement des mailles de la névroglie et des espaces péricellulaires. C'est souvent la seule lésion que l'on puisse constater. Cependant plusieurs auteurs ont observé, et nous-même avec Alquier, des lésions diffuses des divers éléments nerveux : chromatolyse et pigmentation des cellules, altérations cytologiques parfois répandues dans tout le névraxe, mais atteignant surtout les cellules pyramidales de l'écorce et la substance grise de la moelle ; diminution de nombre et désorientation de ces cellules ; lésions légères et diffuses des fibres nerveuses. Quelquefois, enfin, il existe une légère prolifération névroglique, une certaine infiltration de cellules rondes et des figures de neurophagie. Il est vrai, d'une part, que ces faits concernent le plus souvent des cas d'urémie par néphrite chronique, survenant chez des individus âgés, et chez lesquels des facteurs secondaires multiples s'associent à l'état d'insuffisance rénale. Et il est à remarquer, d'autre part, que les lésions constatées sont toujours diffuses, même dans les autopsies concernant des paralysies localisées.

De telles altérations cérébrales ne sont pas assez profondes pour entraîner la dégénérescence du faisceau pyramidal, et c'est pourquoi, en règle générale, les paralysies urémiques vraies ne s'accompagnent pas de contracture.

Cependant, Weisenburg[1] a vu des lésions cérébrales s'accompagner d'une légère dégénérescence du faisceau pyramidal, dans deux cas d'hémiplégie urémique franche. Je ne doute pas, pour ma part, que des faits de ce genre soient de nouveau relatés, maintenant que l'attention est attirée de ce côté.

Cette étude anatomique mérite encore d'être complétée par l'étude chimique et cytologique du liquide céphalo-rachidien chez les brightiques, travaux auxquels se sont tout récemment attachés MM. Widal et Froin[2] et Carrière[3]. Au cours des accidents nerveux, ce liquide est constamment en hypertension (120 à 125 mm. de pression). Le point cryoscopique est inférieur au point normal. Reflétant l'état de rétention urécique du sérum sanguin, le liquide céphalo-rachidien des brightiques en état d'urémie contient une quantité d'urée bien supérieure à la normale (jusqu'à 3 et 4 gr. au lieu de 0 gr. 15 à 0 gr. 30); la teneur en chlorure, en phosphate et sulfate est variable : supérieure ou égale à la normale, et, parfois, inférieure, alors même que le taux de l'urée est exagéré. La toxicité est considérable, selon M. Carrière, à tel point que onze à quinze gouttes de ce liquide, injectées dans les méninges du cobaye, déterminent la mort de cet animal. Le même auteur a d'ailleurs pratiqué la ponction lombaire dans un but thérapeutique, et en a obtenu des résultats très satisfaisants dans plusieurs cas d'accidents urémiques convulsifs et comateux, du moins chez des sujets jeunes. Elle agirait ainsi en diminuant l'hypertension du liquide, en favorisant l'exsudation de l'œdème cérébral, en soustrayant directement des poisons.

Enfin, l'étude cytologique de ce liquide permettra sans doute d'identifier et de classer certaines manifestations méningitiques survenant aux cours de l'urémie, associées aux phénomènes paralytiques ou évoluant indépendamment de ceux-ci. Ainsi M. R. Lépine[4] a récemment rapporté les observations de trois cas de méningite subaiguë, survenus au cours de l'urémie chronique. Comme il le reconnaît, leur nature prête certainement à discussion, et l'on peut se demander si ces altérations méningées, d'ordre inflammatoire, sont le produit direct de la toxémie, ou si elles sont déterminées par une toxi-infection surajoutée. Dernièrement encore, M. Chauffard[5] a constaté dans le liquide céphalo-rachidien, soustrait au cours d'urémies aiguës, la

1. Weisenburg. *The Journal of. nerv. a. ment. dis.*, juin 1904.

2. Widal et Froin. L'urée dans le liquide céphalo-rachidien des brightiques. (*Société de biologie*, 22 octobre 1904.)

3. G. Carrière. Étude sur le liquide céphalo-rachidien, dans l'urémie nerveuse. (*Société de biologie*, 29 juillet 1905.) — Du rôle de la ponction lombaire dans le traitement de l'urémie nerveuse. (*Arch. gén. de méd.* 1905, p. 2305, n° 37.)

4. R. Lépine. Existe-t-il une méningite urémique? (*Semaine médicale*, 31 juillet 1907.)

5. A. Chauffard. Urémie aiguë et polynucléose rachidienne. (*Semaine médicale*, 13 novembre 1907.)

présence d'éléments polynucléaires qui paraissent indiquer l'existence d'un processus irritatif des méninges, pouvant être mis sur le compte de l'auto intoxication. L'auteur remarquait d'ailleurs l'intégrité de ces éléments, ce qui les distingue des leucocytoses méningées, polynucléaires, d'origine bactérienne.

Telles sont les principales notions d'anatomie pathologique que nous possédons actuellement sur la question des encéphalopathies urémiques et sur celles de leurs accidents paralytiques en particulier. Elles vont nous permettre de poser maintenant le problème pathogénique.

*
* *

Devant la constatation de ce fait, pour ainsi dire constant à l'autopsie des urémiques, c'est-à-dire la présence de l'œdème cérébral et de l'anémie coexistante, Owen, Rees, Bamberger et Traube cherchèrent en lui la cause pathogénique univoque de toutes les manifestations nerveuses de l'urémie. Les expériences de Munck parurent concluantes ; on sait qu'il déterminait des phénomènes convulsifs et comateux, par l'introduction d'eau à forte pression dans les carotides de chiens, après ligature des jugulaires. Toutefois, ces expériences de Münck étaient par trop éloignées des conditions habituelles de la clinique pour qu'on pût les considérer comme démonstratives ; et en ce qui concerne les accidents généraux et essentiellement transitoires de l'urémie, accidents convulsifs et comateux, la doctrine de l'auto-intoxication de Bouchard, confirmée par l'expérimentation, prévalut bientôt sans conteste.

Mais la question se présenta sous un jour nouveau avec la connaissance des accidents paralytiques de l'urémie, manifestations à caractère moins transitoire que les phénomènes convulsifs, et difficilement explicables par un trouble *sine materia* des centres cérébraux. Dans le mémoire que j'ai publié en 1885, et dans la thèse de mon élève Bernard[1], j'ai soutenu la pathogénie des paralysies urémiques par l'œdème cérébral en m'appuyant sur des nécropsies nombreuses et précises, et aussi sur des expériences pratiquées avec mon collaborateur Arthaud dans le laboratoire de mon maître Vulpian.

La difficulté de la question se trouvait dans la façon d'expliquer, d'une part, pourquoi l'œdème des brightiques peut produire des phénomènes apoplectiques et un arrêt des fonctions cérébrales, alors que d'autres exsudations séreuses, comme celles des cardiopathies et que l'hydrocéphalie même, ne déterminent pas, d'ordinaire, des troubles analogues ; et d'autre part, comment il se fait qu'un phénomène anatomique diffus, comme l'œdème, et qui

1. Bernard. *Thèse de Paris*, 1885.

paraît souvent presque aussi prononcé d'un côté que de l'autre, puisse donner lieu à des manifestations limitées.

Je cherchai à la résoudre de la manière suivante, du moins en ce qui concernait les faits que j'avais sous les yeux. Alors médecin de l'hospice d'Ivry, les malades que j'observais étaient des vieillards. Or, dans les autopsies de la majeure partie de ceux qui avaient présenté des paralysies urémiques, une constatation était frappante : la coexistence, avec l'œdème cérébral, de l'athérome des vaisseaux artériels et de lésions conditionnées par cette altération vasculaire, en particulier, de petits foyers lacunaires multiples. La présence de ces lésions me parut de nature à expliquer la détermination des phénomènes paralytiques sous l'influence de l'œdème, et leur localisation.

Reportons-nous, en effet, aux conséquences de l'exsudation séreuse sur le fonctionnement cérébral. Il ne semble pas qu'elle puisse, comme l'admettaient Coindet et Collier, exercer sur le cerveau une compression globale efficace, ni même provoquer la compression des éléments anatomiques dans l'intimité des tissus, étant donné la résistance de ceux-ci. On peut, au contraire, admettre avec vraisemblance que l'œdème détermine, surtout au niveau des capillaires, une gêne plus ou moins considérable de la circulation, causant une anémie constrictive.

Or, il est logique de penser que, là où la résistance des vaisseaux et du parenchyme périvasculaire est diminuée du fait d'altérations vasculaires et périvasculaires de date antérieure, d'une part, l'œdème sera plus considérable et, d'autre part, la gêne circulatoire sera plus prononcée : ainsi certaines parties des hémisphères seront en quelque sorte un point d'appel à l'œdème cérébral, et, les premières, elles en ressentiront les effets.

Ces conclusions méritaient d'être vérifiées par l'expérience. Avec le Dr Arthaud, nous les avons corroborées en montrant comment, chez le lapin, des modifications apportées dans la circulation cérébrale, par des lésions provoquées sur l'appareil vaso-moteur, peuvent localiser des processus encéphalopathiques dont la condition primordiale est l'urémie.

Dans un second groupe de faits, les effets de l'œdème cérébral me parurent être conditionnés par des lésions d'un autre ordre. Dans deux cas, et beaucoup de faits semblables ont été publiés depuis, l'autopsie relatait l'existence d'anciennes lésions en foyer, cicatrisées depuis longtemps, situées dans la zone motrice ou sur le trajet de la voie pyramidale, lésions fonctionnellement bénignes et depuis longtemps suppléées. L'intervention consécutive de l'urémie avait fait réapparaître ces paralysies limitées, et je pensais que la présence de l'œdème jouait un rôle important dans ce phénomène. D'ailleurs, nous avons voulu compléter, par l'expérimentation, la démonstration du fait : en opérant sur des chiens, nous avons pu reproduire, à volonté, des parésies limitées,

primitivement dues à une lésion cérébrale, en déterminant dans les parties chargées de la suppléance un œdème et une anoxémie localisés.

Mais les faits que j'avais eu l'occasion d'observer étaient loin de comporter tous les cas; et des travaux ultérieurs vinrent enrichir de données nouvelles la pathogénie des paralysies urémiques. Dans la même année, Chantemesse et Tennesson publiaient les observations, avec autopsies, de trois malades jeunes ne présentant aucune trace d'altérations préalables des vaisseaux; et ils supposaient que, à défaut de celles-ci, des modifications dynamiques et locales de la circulation pouvaient déterminer des œdèmes limités à un département du cerveau, analogues à ces œdèmes localisés des paupières et du vestibule laryngé, et à ces foyers erratiques d'œdème pulmonaire qui s'observent chez les brightiques. Carpentier avait déjà relaté un cas d'hémiplégie urémique à l'autopsie duquel il avait constaté un œdème cérébral prédominant nettement sur l'hémisphère du côté opposé; et, depuis, Calvé de Redon, Ripal et Combéléran, Dewèvre, Florand et Canniot publièrent des faits tendant à confirmer la notion du rôle des œdèmes cérébraux circonscrits dans la pathogénie des paralysies urémiques.

A la vérité, l'œdème ne doit pas être considéré aujourd'hui comme la seule cause de la mise en valeur de lésions cérébrales préexistantes. Mais si l'on admet son influence, que des faits cliniques et expérimentaux me paraissent rendre incontestable, on s'explique bien comment, malgré sa diffusion, l'exsudation séreuse peut être la cause de manifestations localisées.

Mais, en 1887, cette théorie de l'œdème cérébral fut combattue par deux de mes collègues, MM. Lancereaux et Chauffard; et toutes leurs objections se trouvent réunies dans la thèse de Level[1]. Dans leurs observations, ils n'avaient, en effet, rencontré ni œdème cérébral, ni lésions vasculaires. A vrai dire, le fait de Chauffard était un cas d'épilepsie partielle, et non de paralysie; mais Level publie une nouvelle observation d'hémiplégie urémique sans œdème, et, bien que rares, des faits semblables ont été signalés depuis, en particulier par Baillet. Opposant la doctrine de l'intoxication à la théorie mécanique de l'œdème, ces observateurs étendent cette notion pathogénique à tous les cas d'accidents paralytiques survenant dans l'urémie, et certains vont même jusqu'à dénier tout rôle à l'exsudation séreuse dans la production de ces phénomènes. De la sorte, convulsions et paralysies auraient une pathogénie analogue; et ces deux ordres de manifestations ne seraient que les deux expressions d'une intoxication de même origine, et provoquant soit l'excitation, soit l'arrêt de fonctionnement des centres nerveux.

Cette théorie parut d'autant plus vraisemblable que, dans la suite, des

1. Level. *Thèse de Paris*, 1888.

exemples nombreux furent publiés de paralysies transitoires survenant au cours de maladies infectieuses, d'intoxications diverses et d'auto intoxications comme le diabète et la goutte. Il faut cependant remarquer qu'un certain nombre de ces paralysies rentraient dans le cadre de l'hystérie ; et un contrôle minutieux doit être établi avant de considérer les faits de ce genre comme étant le produit direct de l'intoxication des centres nerveux. D'autre part, on ne saurait identifier complètement les paralysies de l'urémie à celles du diabète, considérées en bloc, car celles-ci comprennent un grand nombre de névrites périphériques, qui ne s'observent pas dans l'auto-intoxication rénale; enfin, les hémiplégies des diabétiques, sans lésions en foyer, sont beaucoup plus rares que les hémiplégies des urémiques.

Au surplus, il existe maintenant dans la science des faits positifs, expérimentaux et cliniques, qui ont mis en lumière le rôle de l'intoxication urémique dans la détermination des processus cérébraux. Je fais allusion aux résultats obtenus par Acquisto et Pusateri [1], Donetti, Ewing, Nageotte et Ettlinger [2], Gabbi [3], Dopter [4], en étudiant les réactions de l'encéphale vis-à-vis des poisons urémiques. Landois et Leubuscher ont montré de la sorte que certaines substances contenues normalement dans l'urine produisent des effets irritants sur les cellules de la substance grise, quand on les applique sous une forme pulvérulente à la surface du cerveau, du bulbe ou de la moelle; toutefois, ils n'ont pu déterminer ainsi que de l'hyperexcitabilité des zones motrices, se traduisant pendant quelques jours par des accès de convulsions localisées ou généralisées, séparées par des intervalles de repos, mais non suivies de paralysies. Se rapprochant davantage des conditions de la clinique, Marinesco [5], de même que Sacerdoti [6], en créant une urémie expérimentale aiguë, ont pu constater, par la méthode de Nissl, une chromatolyse périphérique des cellules nerveuses, avec atrophie variqueuse des dendrites, sans altérations du prolongement de Deiters; lésions analogues à celles que Marinesco a observées à l'autopsie d'urémiques. Ces faits viennent évidemment à l'appui des constatations histologiques faites à l'autopsie d'urémiques succombant après des accidents cérébraux, et sont de nature à prouver que l'auto-intoxication urémique peut être la condition suffisante de la production de ces altérations cérébrales.

Cependant, ces lésions histologiques de l'urémie aiguë ou chronique ont

1. Acquisto et Pusateri. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, 1896, fasc. 10.
2. Nageotte et Ettlinger. *Presse médicale*, 23 mars 1898.
3. Gabbi. *Il. Policlinico*, 1898, n° 16.
4. Dopter. *Archives de médecine expérimentale*, mars, 1903, p. 169.
5. Marinesco. *Presse médicale*, 1897, p. 41.
6. Sacerdoti. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, 1896, fasc. 10.

été rencontrées, toujours sous la même forme, dans les différents cas observés de manifestations convulsives, délirantes ou paralytiques. Même, les faits expérimentaux comportent seulement la production de phénomènes convulsifs. Il y a donc toujours lieu de se demander pourquoi la même intoxication, créant un processus réactionnel univoque, produit, selon les cas, des manifestations cliniques différentes, et quelles conditions président à la détermination de telle ou telle de celles-ci. Je sais bien qu'on peut admettre l'hypothèse suivante — ce n'est, d'ailleurs, qu'une hypothèse, et encore n'a-t-elle pas été vérifiée expérimentalement — à savoir que, suivant leur intensité, des lésions fonctionnelles ou anatomiques de même type peuvent produire une excitation ou une dépression fonctionnelles, c'est-à-dire des convulsions ou des paralysies. Mais on comprend, dès lors, assez mal, pourquoi nombre de ces paralysies urémiques ne sont pas précédées de phénomènes d'irritation cérébrale.

D'autre part, cette objection faite à la théorie de l'œdème cérébral s'applique également à celle de l'intoxication des centres nerveux : comment se fait-il qu'un processus diffus puisse déterminer des paralysies limitées ? Il est vrai qu'une semblable localisation des troubles morbides s'observe quelquefois dans les accidents nerveux des intoxications exogènes ; mais le fait n'en est pas plus expliqué pour cela, et il est de toute nécessité de faire intervenir, dans la pathogénie de ces phénomènes localisés, des conditions adjuvantes dont il reste à chercher la nature.

Enfin, si les lésions histologiques du cerveau des urémiques, et en particulier les aspects cellulaires que présentent les méthodes cytologiques, ont une valeur pathologique indéniable, il est non moins certain qu'il n'existe pas un parallélisme constant entre ces lésions cellulaires et l'intensité de l'intoxication urémique, et que, dans l'état actuel de nos connaissances, ces aspects pathologiques n'offrent aucune spécificité.

Si, dès lors, on met en relief cette notion, que l'urémie, loin d'être synonyme d'insuffisance rénale, comporte l'existence d'un grand nombre de conditions morbides, en relations plus ou moins directes avec cette insuffisance, on conçoit que ces dernières puissent constituer autant de facteurs pathogéniques, intervenant dans la production de ces lésions, non spécifiques, que l'on constate à l'autopsie. Ainsi s'expliqueraient, d'une part, l'absence de parallélisme entre les altérations cérébrales et le degré d'insuffisance rénale, et, d'autre part, l'impossibilité dans laquelle on s'est trouvé jusqu'ici de créer des paralysies urémiques expérimentales. D'ailleurs, la rareté de ces phénomènes paralytiques, dans l'urémie aiguë, laisse même à penser que ces facteurs secondaires, qui sont l'apanage de l'urémie lente, sont peut-être la condition primordiale de la production de ces accidents paralytiques.

La conclusion qui nous paraît ressortir de cette discussion est que plusieurs facteurs s'associent, pour la plupart des cas, dans la genèse des paralysies urémiques ; pour classer ces différentes conditions pathogéniques, on peut les grouper sous les titres de causes prédisposantes et de causes efficientes.

Les premières, causes prédisposantes, sont toutes les lésions du cerveau d'ancienne date, et qui, ne se manifestant aucunement avant l'apparition de l'urémie, sont mises en évidence par celle-ci

Ce sont les anciennes lésions en foyer, cicatrisées et suppléées, pour la plupart, reliquats d'hémorragie ou de ramollissement. Ce sont les altérations du système vasculaire, athérome artériel surtout, déterminant dans certains départements un état de méiopragie circulatoire. Ce sont enfin les lacunes cérébrales, lacunes dites de désintégration, lésions souvent situées dans la zone motrice ou sur le trajet de la voie pyramidale, lésions extrêmement fréquentes chez les vieillards, et restant souvent latentes jusqu'à l'adjonction d'un processus nouveau.

Certaines de ces lésions n'ont aucun rapport de cause à effet avec le mal de Bright. D'autres ont des relations plus ou moins indirectes avec la néphrite chronique ou l'épinéphrite concomitante : ainsi les lacunes de désintégration, dans la pathogénie desquelles il faut tenir compte de l'état d'hypertension artérielle, et sans doute aussi de l'influence, sur la nutrition des tissus cérébraux, de l'intoxication chronique d'origine rénale. N'importe, le rôle est toujours le même : servir en quelque sorte de point d'appel à la production et à la localisation des accidents cérébraux de l'urémie. Depuis le mémoire où je mettais en relief le rôle pathogénique de ces lésions organiques préexistant à l'urémie, des faits cliniques analogues ont été signalés par Pierret, Dufour, et d'autres auteurs, et une étude récente de Castaigne et Ferrand[1] a montré la fréquence des lacunes de désintégration dans les cas de paralysie survenant chez les vieux néphritiques. De plus, ils ont expérimentalement prouvé que l'introduction chez l'animal, de poisons urémiques, détermine la réapparition de symptômes paralytiques antérieurement produits, et en rapport avec une lésion ancienne du cerveau guérie ou suppléée.

D'ailleurs, comme ils le font remarquer, ce phénomène n'est que l'application d'une loi plus générale de pathologie nerveuse, qui a été formulée par Tripier : « Les paralysies liées à des lésions cérébrales ne guérissent qu'en

1. Castaigne et Ferrand. Paralysies urémiques et lacunes de désintégration. (*Semaine médicale*, 29 juin 1904.)

apparence; elles peuvent être réveillées par différents facteurs, en particulier par l'introduction d'un poison dans l'organisme. » On sait qu'il avait provoqué, chez des chiens, la réapparition d'anciennes paralysies, en leur faisant ingérer de la morphine.

Loin de contredire mes conclusions sur ce sujet, ces recherches plus récentes me paraissent au contraire les corroborer en les complétant. Ce que j'avais établi en ne tenant alors compte que de l'œdème, Castaigne et Ferrand le démontrent à nouveau en invoquant le rôle indéniable de l'auto-intoxication. Je crois d'ailleurs que, en clinique, ces deux facteurs s'associent, tant dans la production des paralysies urémiques liées à des lésions préalablement existantes du cerveau, que dans celle des paralysies qui surviennent primitivement.

Dans ces dernières, les causes efficientes des accidents paralytiques apparaissent dans leur pureté, et il faut les rechercher, à mon avis, tant dans les troubles circulatoires que dans l'auto-intoxication. En effet, comment saurait-on nier l'influence des premiers sur le parenchyme cérébral, quand on voit les phénomènes circulatoires et toxiques si intimement liés dans la production des différentes manifestations de l'urémie dans l'organisme en général ?

Nous dirons donc que la rétention toxique constitue la condition essentielle et primordiale des accidents cérébraux, comme de tous les autres phénomènes de l'urémie. Mais ses effets ne se bornent point à provoquer des modifications cellulaires, directement causées par les poisons circulants; ils s'étendent encore à la détermination de troubles de la circulation vasculaire et interstitielle, dont le rôle apparaît manifestement dans la production des phénomènes nerveux et des paralysies en particulier.

Depuis 1885, époque à laquelle M. Bouchard énonçait magistralement sa théorie de l'urémie, sa conception est restée classique : « L'urémie est l'intoxication par tous les poisons, qui, introduits ou formés dans l'organisme, auraient dû normalement s'éliminer par la voie rénale et en ont été empêchés par l'imperméabilité des reins. » Les nombreux travaux qui ont été publiés depuis n'ont fait, d'une façon générale, que confirmer cette doctrine, mais en la précisant sur certains points.

Tout en différant sur la théorie du mécanisme intime de la rétention des substances hydropigènes, Achard et Lœper, Widal, Javal et Lemierre, ont récemment montré, d'une part, que le parallélisme était bien loin d'être constant entre la rétention toxique et l'imperméabilité rénale; d'autre part, que les proportions existant entre les matériaux toxiques retenus dans les tissus, du fait de l'insuffisance rénale, variaient considérablement suivant les formes des néphrites et suivant les phases mêmes de leur évolution. Et l'on a pu

distinguer, à côté des rétentions mixtes, des rétentions isolées, dont on connaît les rétentions chlorurées et uréiques. Or il est à remarquer que les accidents nerveux de l'urémie n'ont pas seulement été observés dans les cas de rétentions mixtes, mais aussi dans les divers types de rétention élective.

Rappelons, à ce point de vue, que le rôle de l'urée comme facteur d'intoxication a été récemment remis en évidence par les travaux de F. Widal, Achard et Paisseau. Ils ont attribué à la rétention azotémique, du moins en partie, certains phénomènes de dépression nerveuse, comme la torpeur et la narcose. Nous savons que le liquide céphalo-rachidien, reflet de la circulation lymphatique des centres nerveux, peut contenir dans ces cas une proportion d'urée de 3 à 4 p. 100.

D'autre part, des travaux également récents, de Debove et Léon Bernard, ont encore précisé cette notion, d'ailleurs contenue dans la doctrine générale de Bouchard, que les accidents de l'urémie n'étaient pas seulement déterminés par l'intoxication résultant de l'imperméabilité du rein aux substances qu'il excrète normalement, et sur lesquelles ont porté les expérimentations plus haut citées, mais qu'ils étaient également dus à l'intoxication résultant de l'insuffisance de fonctionnement de différents organes, tels que le foie, ou de l'apparition de complications d'ordre toxi-infectieux. Cette connaissance des facteurs secondaires, entrant en jeu dans l'urémie, montre ainsi pourquoi la rétention toxique est loin d'être uniquement conditionnée par l'imperméabilité rénale, surtout en matière d'urémie lente.

Mais il est encore d'autres phénomènes, qui sont de nature à expliquer pourquoi le syndrome clinique de l'urémie, dans ses accidents nerveux en particulier, n'est pas en parallélisme constant avec cette rétention toxique elle-même. Ce sont les phénomènes circulatoires et interstitiels, dont les effets se surajoutent plus ou moins à ceux de l'intoxication directe des tissus, et qui, pour être eux-mêmes déterminés en grande partie par l'auto-intoxication, peuvent prendre à leur tour, dans certains cas, le rôle prépondérant dans la production des manifestations morbides.

C'est, d'une part, l'hypertension artérielle sur l'importance de laquelle M. Vaquez [1] a récemment attiré l'attention. Sans considérer comme exclusif le rôle des troubles circulatoires dans la production des accidents cérébraux de l'urémie, il faut, d'après cet auteur, attribuer à l'hypertension et aux phénomènes connexes de vaso-constriction et d'exagération de tension du liquide céphalo rachidien, une importance, qui peut être considérable, dans le développement des manifestations nerveuses particulièrement transitoires, comme

1. Vaquez. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 5 février 1904, p. 120.

l'amaurose, les états délirants et maniaques, certains cas d'hémiplégie ou d'aphasie.

Ce sont d'autre part les œdèmes, qui peuvent apparaître, alors même que la perméabilité rénale est relativement suffisante pour la majorité des substances excrémentitielles, par le fait de la rétention isolée ou tout au moins élective des chlorures. Les variations considérables qui surviennent dans l'état de chlorurémie, du fait des changements apportés dans l'alimentation ou du fait des modifications de la perméabilité rénale, expliquent ainsi très manifestement les balancements des œdèmes cérébraux et des symptômes qui peuvent traduire leur existence.

Enfin, l'apparence de ces foyers d'œdème localisés, que l'on a souvent observés dans les cerveaux d'urémiques, me fait penser à ces formes d'encéphalite œdémateuse, décrites à plusieurs reprises (Raymond, Klippel, Claude et Rose), dans des encéphalites d'origine diverse, et généralement à marche subaiguë. Schmauss a montré que de telles altérations œdémateuses peuvent exister en dehors de toute oblitération vasculaire, le facteur originel étant l'agent toxique même de l'infection causale. Or, il est possible de supposer — du moins le fait serait à rechercher — que l'intoxication urémique puisse provoquer, dans des conditions particulières de vascularisation, des encéphalites toxiques de cette nature. En tout cas, il paraît évident que, chez l'urémique autant et plus que chez tout autre individu, des infections surajoutées puissent déterminer des foyers localisés ou des lésions diffuses d'une encéphalite plus ou moins destructive. Que de telles altérations prennent la forme œdémateuse, cela s'explique facilement par le terrain sur lequel elles évoluent; les recherches de Bouchard, Charrin et Gley, Roger et Josué ont montré comment, au cours des néphrites, les toxines microbiennes exerçant un rôle vasodilatateur, pouvaient facilement provoquer des œdèmes dans les différents tissus de l'organisme.

L'existence de ces encéphalites toxi-infectieuses, survenant au cours de l'urémie, et déterminant un certain nombre des accidents cérébraux, et paralytiques en particulier, n'a guère été envisagée jusqu'ici; et c'est peut-être parce qu'elle n'a pas été recherchée à l'autopsie qu'elle n'a pas été histologiquement démontrée. Elle ne me paraît pas cependant être une simple vue de l'esprit. Déjà, en 1885, Chantemesse et Tennesson remarquaient que les paralysies urémiques pouvaient survenir, alors que les manifestations caractéristiques de l'urémie (dyspnée, myosis, etc.) faisaient défaut, et que la température, au lieu d'être inférieure à la normale, lui était au contraire supérieure. Depuis, un certain nombre d'observations relatent le même fait, d'une température légèrement élevée dès le début ou même avant l'apparition des troubles paralytiques, longtemps avant la mort. En dehors des cas, relative-

ment rares, où des phénomènes aploplectiques ouvrent la scène, ce fait, en opposition avec le caractère hypothermisant de l'urémie, nécessite l'intervention d'un facteur toxi-infectieux, et permet de préjuger du rôle de celui-ci dans la production de certaines des encéphalopathies urémiques.

Les infections sont très fréquentes au cours de l'urémie : infections urinaires, hépatiques, pulmonaires, et surtout infections gastro-intestinales. D'autre part, il n'est pas rare de voir des malades, chez lesquels la rétention toxique et les symptômes d'urémie diminuent sous l'influence du traitement, alors qu'un état infectieux, d'origine digestive le plus souvent, éclate ou s'aggrave, s'accompagnant d'une certaine élévation de température. J'observais dernièrement un cas de ce genre. Le malade présentait depuis quelques semaines un syndrome délirant à caractère mélancolique, lié à un état chronique d'insuffisance rénale : les symptômes d'urémie paraissaient s'amender, quand, brusquement, la température s'éleva, avec un syndrome clinique d'infection aiguë d'origine digestive et une céphalée violente. Le lendemain, le malade présentait un certain degré de contracture des membres du côté gauche, avec exagération des réflexes et signe de Babinski ; ensuite apparut une hémiplégie motrice du même côté, avec de légers troubles de la sensibilité. La terminaison fatale survint en quelques jours dans le coma.

L'apparition de tels phénomènes cérébraux survenant de la sorte, après l'amélioration des troubles d'insuffisance rénale et au cours d'un syndrome d'infection, me donne à croire qu'il s'agissait là d'une encéphalite de nature toxi-infectieuse, survenue chez un urémique. Nul doute, à mon avis, qu'un certain nombre de ramollissements cérébraux, observés à l'autopsie de sujets morts à la suite d'états auto-toxiques, ne rentrent dans le cadre des encéphalopathies toxi-infectieuses que j'ai décrites dans un précédent chapitre.

TROISIÈME PARTIE

TUMEURS CÉRÉBRALES

CHAPITRE PREMIER

LE SOMMEIL DANS LES TUMEURS CÉRÉBRALES

SOMMAIRE

Introduction. — Les auteurs classiques mentionnent bien le sommeil comme un signe de tumeur cérébrale, mais sans décrire suffisamment ce symptôme.

Ce qu'est le sommeil normal. — Revue rapide des diverses théories du sommeil : modifications de la circulation sanguine, prétendu centre du sommeil.

Caractères différentiels entre le sommeil et le coma; le coma : ses diverses variétés (dans l'hémorragie et le ramollissement cérébral, dans les intoxications, dans les maladies infectieuses, etc.) ; ses divers stades, somnolence, sopor, stupeur.

Diagnostic du sommeil avec les narcolepsies.

Le sommeil dans les tumeurs cérébrales. — Résumé de quelques observations antérieures de Janet, Soca, Maillard et Milhit, Sandri, etc.

Observations personnelles : Première observation. — Jeune fille de vingt et un ans, atteinte tout à coup d'un sommeil incoercible, qui fut pris pour un sommeil hystérique, puis apparition de vertiges, de phénomènes moteurs et de troubles mentaux, indiquant bien l'existence d'une affection organique. Autopsie : sarcome de la protubérance.

Deuxième observation. — Femme de quarante-deux ans, tombée depuis quinze jours dans un sommeil progressif ; mort le lendemain de l'admission; autopsie : deux sarcomes, le plus volumineux développé dans la partie postérieure du ventricule latéral, le second ayant pris naissance dans le prolongement occipital du même ventricule.

Déductions cliniques. — Dans certains cas, le sommeil peut être le premier symptôme de la tumeur; d'autre part, les signes de tumeur cérébrale peuvent être très atténués; difficulté du diagnostic dans ces deux cas, d'autant plus que le sommeil, dans les tumeurs cérébrales, peut être très variable d'aspect : selon les malades, accès de sommeil, somnolence, sommeil continu; chez le même malade, selon les moments, les progrès de la tumeur.

On pourrait alors songer au sommeil hystérique; caractères différentiels.

Pathogénie du sommeil dans les tumeurs. — Certains auteurs croient à une lésion d'un centre du sommeil localisé au plancher du 3e ventricule, mais la plupart n'admettent pas ce centre et expliquent le sommeil soit par la compression cérébrale générale, soit par des troubles circulatoires, soit par une intoxication due à des produits toxiques venus de la tumeur.

Aucune de ces explications ne paraît satisfaisante; nous ne connaissons pas encore la cause du sommeil normal, encore moins, à plus forte raison, celle du sommeil pathologique; nous constatons simplement que ce sont les tumeurs siégeant au voisinage de la base du cerveau qui s'accompagnent le plus fréquemment de sommeil.

Conclusion pratique. — Le sommeil est un symptôme de valeur qu'on peut placer presque sur le même rang que la céphalée, les vomissements et la stase papillaire comme signe général de tumeur cérébrale, mais ce n'est pas un signe de localisation.

Introduction

Les signes généraux des tumeurs cérébrales sont bien connus et l'on décrit longuement, dans les traités classiques, la céphalée, les vomissements, la stase papillaire, les troubles psychiques, etc. Parmi ces signes, il en est cependant au moins un dont l'étude me paraît avoir été un peu négligée jusqu'ici, c'est le sommeil.

En feuilletant les livres classiques, on trouve bien peu de choses concernant le sommeil dans les tumeurs cérébrales. Dans sa séméiologie du système nerveux, Dejerine, qui décrit minutieusement le coma dans les tumeurs de l'encéphale, ne parle pas du sommeil; dans leur article du *Traité de médecine*, Brissaud et Souques écrivent : « L'amoindrissement des fonctions psychiques... ne va jamais sans une tendance marquée au sommeil ; lorsqu'ils ne souffrent pas, les malades dorment. »

En Allemagne, dans l'ouvrage classique d'Oppenheim, on trouve cette phrase : « le sommeil peut être le signe initial et l'un des phénomènes dominants de la maladie. » Voilà qui montre bien l'importance d'un pareil symptôme et cependant, jusqu'à ces derniers temps, les travaux d'ensemble sur la question faisaient à peu près défaut. En 1905, j'ai consacré au sommeil dans les tumeurs cérébrales une de mes leçons du vendredi à la Salpêtrière [1]; la même année, deux thèses ont été publiées par Mme Voulfovitch [2] et par Hercouët [3], à l'aide de documents empruntés en majeure partie à mon service. Toutefois un travail un peu complet sur cette question est difficile à faire, car lorsqu'on essaye de tirer parti des nombreuses observations de tumeurs cérébrales publiées un peu partout, pour tâcher de déterminer la fréquence, la valeur séméiologique et la pathogénie du sommeil survenant au cours des tumeurs cérébrales, on s'aperçoit bien vite qu'il y a peu à tirer de ces matériaux. L'une des principales raisons est le peu de détails donnés par presque tous les auteurs, concernant le sommeil observé chez leurs malades : le plus souvent, il est malaisé de reconnaître, à la lecture des observations, s'il s'agit bien de sommeil véritable, de coma, ou d'une simple torpeur, d'un état d'obnubilation, d'hébétude, comme peuvent en causer, par exemple, la violence de la céphalée ou un affaiblissement considérable des facultés intellectuelles. Il

1. Le Sommeil dans les tumeurs cérébrales. (*Archives générales de médecine*, 1905.)

2. *Pathogénie du sommeil* (en particulier dans les tumeurs cérébrales). Paris, 1905, chez Rousset.

3. *Le sommeil dans les tumeurs cérébrales*. Paris, 1905, chez Jouve.

me paraît donc nécessaire de dire, tout d'abord, quelques mots du sommeil vrai, et des différents états qui peuvent le simuler.

LE SOMMEIL ET LES ÉTATS QUI PEUVENT LE SIMULER

Nous savons tous ce qu'est le sommeil normal, je me garderais bien toutefois d'en donner une définition[1]; je dirai seulement que c'est le repos, la suspension de l'activité cérébrale, la cessation de la vie de relation due à la nécessité où se trouve l'organisme de réparer les forces usées par le travail. C'est un besoin de notre organisme, auquel il faut, chaque jour, un certain nombre d'heures de sommeil, variables d'ailleurs pour chacun de nous, suivant l'âge, le tempérament, le travail que nous faisons accomplir à notre corps ou à notre cerveau.

Les différentes formes de l'activité cérébrale, quelque complexes qu'elles paraissent au premier abord, peuvent se réduire, en dernière analyse, à trois phases, toujours les mêmes : 1° la *perception*, par le cerveau, des impressions que reçoivent les nerfs des sensibilités générales et les organes des sens; 2° l'*élaboration cérébrale;* 3° l'*action* qui est la manifestation de l'impression perçue et élaborée par le cerveau. Que se passe-t-il lorsque le sommeil nous gagne ? L'attention, la faculté d'élaboration cérébrale diminuent; nos muscles sont, peu à peu, frappés d'inertie, les yeux se ferment, la sensibilité générale s'engourdit; nous perdons conscience de l'extérieur et de nous-même : les sensations auditives sont encore perçues quelque temps, affaiblies; enfin, elles disparaissent à leur tour. Le sujet plongé dans le sommeil se trouve, suivant l'expression de Mathias Duval, dans la situation de l'animal auquel le physiologiste vient d'enlever les hémisphères cérébraux, en ce sens que tout mouvement volontaire a disparu, tandis que les mouvements réflexes persistent. Encore, l'excitabilité réflexe et le tonus musculaire peuvent-ils être fortement diminués : le sommeil s'accompagne de ralentissement du cœur et de la respiration, de diminution des sécrétions en général et des contractions des muscles lisses, de l'estomac et de l'intestin, par exemple; bref, pendant le sommeil, tous les centres automatiques essentiels de la vie organique se reposent grâce à cette diminution périodique de leur fonctionnement.

Enfin, et j'attire l'attention sur ce point, une excitation suffisamment forte fait cesser le sommeil : le réveil, même brusque, en sursaut, s'accom-

1. Tournay, dans sa récente thèse *l'Homme endormi* (Paris, 1909), a montré avec humour la vanité d'une pareille tentative.

pagne d'un instant d'obnubilation pendant lequel le sujet s'étire, se frotte les yeux, etc., avant de reprendre pleine possession de son activité cérébrale.

Je ne m'arrêterai pas longtemps à exposer les diverses théories du sommeil. On a attribué le sommeil à des modifications des cellules nerveuses (amiboïsme, etc.), modifications dont l'existence paraît bien problématique, chez l'homme, depuis que les perfectionnements successifs de nos techniques histologiques sont venus mieux nous renseigner sur la structure et les connexions des différentes parties constituant la cellule nerveuse, des dendrites, en particulier.

Il y a déjà longtemps qu'on a songé à rapporter le sommeil à des modifications de la circulation sanguine dans l'encéphale. Les anciens croyaient que, pendant le sommeil, le sang s'accumulait dans le pressoir d'Hérophile, et, comprimant le cerveau, déterminait le sommeil. Durham, en 1860, a fait justice de cette opinion ; en trépanant des chiens, cet auteur a pu s'assurer, *de visu*, que le cerveau est, au contraire, anémié pendant le sommeil. Ce résultat a été confirmé par Hammond et Sansom, par Claude Bernard, par Mosso (1891), etc. Ainsi donc, le cerveau est anémié pendant le sommeil, comme, d'ailleurs, tous les organes au repos; mais cette anémie est-elle bien la véritable cause du sommeil ?

Ce ne sont pas les seules théories émises pour expliquer le sommeil ; Bouchard a signalé, dans les urines, la présence de poisons à action variable suivant l'état de repos ou d'activité du sujet ; toxines paralysantes après la fatigue, toxines convulsivantes après un sommeil prolongé. Claparède, de Genève, considère le sommeil comme un acte instinctif, se produisant lorsque la fatigue est sur le point d'intoxiquer notre organisme. Enfin, on a parlé d'un véritable *centre du sommeil*. Sans m'arrêter à discuter les résultats obtenus à l'aide d'expériences chez les animaux, nous verrons tout à l'heure, si l'étude anatomoclinique des cas de tumeur cérébrale ayant déterminé un sommeil pathologique vient, ou non, confirmer cette théorie.

Il importe de bien distinguer d'avec le sommeil, le *coma*, état caractérisé par la cessation plus ou moins complète de l'activité cérébrale, avec conservation de la vie végétative. Ces caractères essentiels appartiennent également au sommeil, mais, entre les deux états, il y a des différences capitales. Tout d'abord, le pouls devient ample et fort dans le coma et prend les caractères du pouls cérébral : la respiration est plus ample, souvent stertoreuse ; mais ce qui distingue surtout le coma du sommeil, c'est que les excitations les plus fortes sont impuissantes à réveiller un sujet plongé dans le coma.

Outre les tumeurs cérébrales, un certain nombre d'affections encéphaliques peuvent déterminer le coma ; dans l'hémorragie cérébrale, il débute brus-

quement, s'accompagne de déviation conjuguée de la tête et des yeux, d'hémiplégie. Celui du ramollissement est moins caractéristique, il peut se produire progressivement, être moins complet : les phénomènes paralytiques sont variables. Dans les méningites aiguës, le coma s'accompagne d'irrégularités du pouls et de la respiration, de paralysies des nerfs craniens, etc. : il suffit de rappeler le coma de la paralysie générale.

Parmi les comas toxiques, je signalerai brièvement celui de l'ivresse, facile à reconnaître à l'odeur de l'haleine et aux vomissements ; ceux des intoxications par l'opium, la belladone, l'oxyde de carbone ; le coma du saturnisme, de l'urémie, du diabète ; il n'est point nécessaire de s'arrêter au diagnostic différentiel de ces comas, qu'il est facile de distinguer d'avec le sommeil. Il en de même pour le coma des maladies infectieuses : fièvre typhoïde, érysipèle, septicémies, pneumonie, celui du coup de chaleur, enfin celui des intoxications hépatiques et gastro-intestinales. Pour ces dernières, la distinction peut être moins aisée, les fermentations de l'estomac et de l'intestin peuvent produire tantôt le coma, tantôt une simple somnolence, qui peut dégénérer en sommeil véritable, comme la somnolence post prandium des dyspepsies atones, flatulentes.

Il faut reconnaître cependant que les différences entre le sommeil et le coma peuvent être moins tranchées ; le coma incomplet peut ne durer que quelques heures comme le sommeil. Une forte excitation réveille alors le sujet, mais ce n'est pas là un vrai réveil comme pour le sommeil ; le sujet ne sort de sa torpeur que pour un instant et ne retrouve pas rapidement comme après le sommeil la totalité de ses facultés intellectuelles.

Von Monakow[1] distingue dans les états comateux quatre stades différents, la somnolence, le « sopor », la stupeur et enfin le coma proprement dit. Ce sont là des stades progressifs qui, d'ordinaire, se succèdent à mesure que se développe la tumeur cérébrale.

Mais, en prenant même le stade de début, la somnolence, ce n'est pas là du sommeil à proprement parler : une excitation tire le malade assez facilement de cet état, et, réveillé, s'il peut encore s'orienter, c'est déjà avec assez de peine ; lorsqu'on l'interroge ce n'est que de temps à autre qu'il a des paroles correctes se rapportant aux demandes qu'on lui fait ; c'est donc un état qui diffère du sommeil léger auquel on peut le considérer comme correspondant.

Le stade suivant de « sopor » s'écarte encore plus du sommeil : on arrive difficilement à tirer le malade de cet état et alors ce n'est que vaguement qu'il sait où il est et qu'il se rend compte de ce qui l'entoure. Je n'insiste pas

1. Von Monakow. *Gehirnpathologie*, 2e édition, page 455.

sur les caractères différents des stades plus avancés qui s'éloignent encore plus du sommeil que j'ai ici en vue.

Si je m'étends sur ces particularités, c'est qu'elles ne paraissent pas à mon gré suffisamment mises en lumière, même dans les travaux les plus récents. En effet, Bruns, dans son traité si complet à d'autres égards sur les tumeurs du système nerveux[1] fait encore la confusion entre la torpeur (Benommenheit) et le sommeil. Cette torpeur a tendance à se changer en « sopor » ; le malade, laissé à lui-même, tombe peu à peu dans un état crépusculaire, perd les matières et les urines ; pour avoir avec lui une conversation, il faut le réveiller par une excitation violente. Quand il est sorti de cet état, on s'aperçoit qu'il s'oriente bien dans le temps et dans l'espace, qu'il sait ce qui s'est passé autour de lui pendant son sommeil et on aurait tort de conclure à un trouble important de l'intelligence.

La description de Bruns diffère, on le voit, de celle de von Monakow, en ce sens que l'intelligence des malades qu'il a en vue est beaucoup moins touchée : néanmoins, chez ces malades qui perdent matières et urines, qui savent ce qui se passe autour d'eux pendant leur « état crépusculaire », on ne peut vraiment dire qu'il s'agit là de sommeil. Je ne conteste pas qu'il se trouve en clinique des cas assez nombreux répondant à ce tableau, mais le terme de sommeil ne saurait s'appliquer à des phénomènes de cet ordre et ce n'est pas eux que j'ai en vue dans ma description.

J'arrive maintenant aux *narcolepsies*. Dès 1841, Thermen et Fricka citent le cas de jeunes gens s'endormant à tous moments. En 1861, Casse attire l'attention sur le « sommeil des noirs » ; Marotte et Labbé, la même année, puis d'autres auteurs, en publient des exemples. Mais le terme de narcolepsie a été créé en 1882 par Gélineau, qui, dans un article de la *Gazette des hôpitaux*, décrit cette affection qu'il considère comme une névrose spéciale, opinion contre laquelle s'élève Ballet qui eut le mérite de reconnaître l'origine toxique de la narcolepsie en général. C'est à cette interprétation que l'on s'est arrêté aujourd'hui, à part, cependant, quelques cas isolés.

La narcolepsie est caractérisée par un besoin subit et irrésistible de dormir survenant en dehors des heures habituelles du repos, et se produisant par accès plus ou moins fréquents et de durée variable. Le sujet est pris d'un véritable sommeil, au milieu de ses occupations habituelles, pendant les repas, au cours d'une lecture, etc. On l'observe chez les goutteux, les arthritiques, les obèses, dans la chlorose, au cours de diverses auto-intoxications : celles de l'insuffisance rénale ou hépatique, des fermentations gastro-intestinales, etc. Ce besoin subit et irrésistible de dormir se retrouve dans l'épilepsie, où les

1. Bruns. *Die Geschwülste des Nervensystems*, 2e édition. Berlin, 1908, p. 92-93.

accès de sommeil alternent avec les crises ou se montrent à titre d'équivalents : on l'observe encore dans la paralysie générale, la neurasthénie, la chorée, les tics. Parmentier s'est efforcé de distinguer de la narcolepsie le sommeil hystérique, mais cette distinction paraît bien subtile. Le sommeil hystérique, qui peut durer des semaines, comme celui des tumeurs, et même davantage. ainsi que le montrent bien des exemples célèbres qui, de temps à autre, viennent exciter la curiosité du public, le sommeil hystérique peut se reconnaître à l'existence d'anesthésies sensitivo-sensorielles, de zones hystérogènes. etc.

D'une manière générale, les autres narcolepsies se reconnaissent non aux caractères qui sont ceux du sommeil vrai, mais à la fréquence des accès, à leur début subit, irrésistible.

Enfin, le sommeil ou un état de somnolence pathologique peuvent être produits par des affections *avec lésions matérielles du système nerveux*. Je citerai, tout d'abord la *trypanosomiase*, dont le parasite se retrouve dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, et dans laquelle on a constaté des lésions de méningo-encéphalite.

Gerlier, en 1881, puis en 1897, a décrit le *vertige paralysant* auquel on a attaché son nom : dans l'une des formes de la maladie, le patient présente un facies « endormi », mais il s'agit là tout au plus d'un état de somnolence, non pas d'un sommeil vrai, même pendant les accès qui caractérisent cette curieuse maladie.

L'un des principaux symptômes de la *polioencéphalite supérieure aiguë hémorragique*, ou maladie de Gayet-Wernicke, est une tendance marquée à l'obnubilation intellectuelle, au sommeil, voire même au coma. Or, le substratum anatomique de la polioencéphalite supérieure aiguë est constitué par des petits foyers multiples, hémorragiques et inflammatoires, disséminés dans les parois du troisième et du quatrième ventricule et dans la protubérance.

LE SOMMEIL DANS LES TUMEURS CÉRÉBRALES

Une étude d'ensemble du sommeil dans les tumeurs cérébrales basée sur les observations éparses dans la littérature est assez malaisée, parce que la distinction entre le sommeil et les diverses états qui peuvent le simuler est trop souvent négligée dans la pratique. Soca, à propos d'un fait personnel dont je parlerai plus loin, a dépouillé près de neuf cents observations dues à divers auteurs français, allemands ou anglais, et la conclusion de ce labeur considérable est qu'on ne peut même pas dresser une statistique d'après des documents aussi disparates ; beaucoup d'auteurs ne donnent, en effet, que

des détails tout à fait insuffisants, et, dans un grand nombre d'observations, on trouve la confusion dont j'ai parlé, entre le sommeil, la somnolence, la torpeur et le coma. Franceschi[1] est arrivé depuis aux mêmes conclusions.

Plus récemment, les thèses de Mme Voulfovitch et d'Hercouët ont été plutôt des contributions particulières qu'une étude d'ensemble; j'en dirai autant des travaux de Blum, de Maillard et Milhit et de Parhon et Goldstein[2].

Résumé de quelques observations des auteurs

Je crois donc nécessaire de rappeler brièvement quelques-uns des cas les plus remarquables, parmi ceux qui ont été publiés jusqu'ici. Schuster en a d'ailleurs résumé un assez grand nombre dans son livre sur les troubles psychiques dans les tumeurs cérébrales[3].

Voici d'abord une curieuse observation publiée en 1891 par Janet[4]. Il s'agit d'une jeune fille de quatorze ans et demi. Son père, grand alcoolique, est mort de delirium tremens. Sa mère est hydropique. De ses deux sœurs, l'une est nettement hystérique, avec des idées de persécution; l'autre, atteinte de la folie du doute. La malade a, en outre, deux frères, dont le plus âgé est un arriéré atteint de mutisme, le second présente des crises nerveuses. La malade elle-même, bizarre dans l'enfance, paraît être devenue normale à partir de l'âge de neuf ans. Vers sa douzième année, elle est envoyée chez des parents, en Amérique, où sa santé reste bonne jusqu'à quatorze ans; à cette époque apparurent les règles. En juin 1891, elle se plaint de fatigue, d'engourdissement. Au bout de quarante-huit heures, elle est prise, pendant une nuit, de délire, puis « elle tombe dans un sommeil profond qui se prolongea pendant quinze jours, sans aucune interruption. Il fut impossible d'obtenir d'elle aucun mot, aucun signe : tout au plus peut-on, de temps en temps, lui faire avaler un peu de lait. » Son état paraissant s'améliorer, à son réveil on la renvoie en France. Mais, le surlendemain de son arrivée, elle retombe dans un état d'engourdissement et de sommeil analogue au précédent, mais moins profond. Quand on lui parlait, elle répondait quelques mots, se plaignant de céphalée et priant qu'on la laissât reposer tranquillement. Elle eut quelques vomissements qui cessèrent bientôt. Son état d'engourdissement et de sommeil ne se modifiant pas, elle entra, le 4 août 1891, à Saint-Antoine, dans le service de Hanot, où Janet a pu l'observer.

La malade se laisse facilement réveiller de son sommeil, elle répond bien, peut même se lever et marcher, mais en se cognant aux objets. On ne note pas d'autres signes objectifs qu'un peu de parésie droite avec tremblement intentionnel du bras et

1. Franceschi. Il sonno patologico nei tumori cerebrale. (*Rev. di patol. nerv. e mentale*, 1904.)

2. *Journal de neurologie*, 5 janvier 1909.

3. Schuster. *Psychische Störungen bei Hirntumoren*, Stuttgart, 1902.

4. Janet. Kyste parasitaire du cerveau. (*Arch. génér. de médecine*, octobre 1891.)

de la jambe et légère hypoesthésie droite. Il existe un spasme facial gauche ; réflexes tendineux normaux ; céphalée vague. L'intelligence est saine, mais la mémoire abolie pour les choses récentes. Il est enfin difficile de fixer l'attention. La malade se rendort dès qu'on l'abandonne, il faut la secouer pour qu'elle écoute ; elle semble souffrir quand elle fait effort pour penser et causer. Son sommeil est calme, habituellement sans rêves. Aucun trouble du côté des viscères ou des organes des sens.

Après une phase d'aggravation, avec intolérance gastrique et fièvre à 40°, avec pouls ralenti à 60, tous les symptômes, y compris la torpeur, semblèrent s'améliorer un peu. Mais cette amélioration ne fut que transitoire : de nouveau l'état s'aggrava rapidement et la malade succomba le 29 août.

A l'autopsie, on trouva, dans la pointe du lobe sphénoïdal gauche, un kyste parasitaire, mesurant 3 centimètres de diamètre.

Dans son travail, Soca rapporte le cas suivant :

A la suite d'un bain froid, une jeune fille de dix-huit ans, domestique, et n'ayant, jusque-là, présenté aucun phénomène anormal, perd subitement connaissance. Dès ce moment, la vision et les forces s'affaiblissent rapidement, la malade fut prise de céphalée et de vomissements. Lors de son entrée à l'hôpital, la vue était presque perdue, par atrophie de la papille ; la marche presque impossible.

Pendant sept mois, cette jeune fille reste endormie d'un sommeil, en apparence, naturel, d'où elle sort, parfois, spontanément. Chaque jour, on la réveille pour la faire manger, lui parler, etc. Pendant ces sept mois, l'intelligence a notablement diminué.

Il n'y a aucun signe net de localisation cérébrale. La malade ne peut s'asseoir dans son lit, le bras droit semble paralysé. Pas de signe de Babinski. Les réflexes rotuliens sont forts.

Mort par broncho-pneumonie tuberculeuse.

A l'autopsie, on trouva un sarcome du volume d'une mandarine, occupant la région hypophysaire, le chiasma, les éminences mamillaires, comprimant les pédoncules cérébraux, surtout le gauche, et pénétrant dans le troisième ventricule jusqu'au trigone.

Soca fait remarquer :

1° Qu'il s'agit bien là d'un véritable sommeil et non de coma : la malade peut être réveillée *facilement* et se trouve *aussitôt en pleine connaissance*.

2° Que le sarcome comprimait les pédoncules et le plancher du troisième ventricule. Soca rappelle à ce propos, que Gayet et Wernicke, s'appuyant sur l'existence de sommeil dans la polioencéphalite supérieure, se demandent s'il n'existerait pas un véritable centre du sommeil, dans la substance grise de l'aqueduc de Sylvius et le plancher du troisième ventricule.

Soca résume, enfin, trois observations. L'une de Devic et Gourmont a trait à un gliome des deux premières frontales. La sylvienne était en outre throm-

bosée. Cliniquement, la malade avait présenté plusieurs accès de sommeil et divers troubles mentaux.

La seconde, qui fit l'objet d'une thèse de Kiel, est due à Mensinga et date de 1897.

Une femme de quarante-six ans est prise en parlant et en mangeant d'accès de sommeil : elle se néglige, devient malpropre. En même temps, on note une diminution des forces, de l'intelligence et de la mémoire.

A quarante-neuf ans, ses jambes deviennent faibles, raides, douloureuses. Six mois plus tard apparut de l'incontinence d'urine. Enfin, à cinquante ans, sommeil diurne et nocturne; la vue baisse progressivement; la malade meurt dans le coma. A l'autopsie, tumeur de la région hypophysaire, grosse comme un œuf de poule comprimant le troisième ventricule, les pédoncules, la protubérance, le chiasma.

Enfin, la troisième observation a été publiée par Staunens en 1885, dans le *Mediciner Zeitung* :

Un homme de cinquante-six ans, atteint d'hémiplégie gauche, fut pris, pendant les six dernières semaines de sa vie, d'un sommeil dont on ne pouvait le tirer que momentanément pour lui parler. L'autopsie révéla l'existence d'une tumeur grosse comme un œuf de poule dans le corps strié droit.

Je signalerai ensuite le cas de Righetti[1] : il s'agit d'un gliome du chiasma et de la base développé chez une fillette de douze ans : l'enfant est dans un état de sommeil continuel; si on l'appelle, elle s'étire, gémit comme quelqu'un qui se réveille; ses réponses sont lentes, monosyllabiques. L'auteur croit pouvoir attribuer ce sommeil à des troubles circulatoires engendrés par la compression de l'hypophyse : celle-ci jouant le rôle d'un organe régulateur de la circulation sanguine.

La même année, Lugaro[2], dans un travail consacré à une longue étude histologique d'un gliome des deux centres ovales intéressant la capsule interne et les noyaux gris centraux, signale brièvement une somnolence qui aboutit à une torpeur mentale très accentuée. L'auteur incrimine ici l'intoxication due aux cellules névrogliques néoformées.

Un autre fait a été publié encore en Italie par Franceschi[3]. Une jeune fille de vingt-six ans fut prise, cinq à six mois avant la mort, de somnolence continuelle, progressive, aboutissant bientôt à un sommeil continu, qui n'est pas le coma, car on peut la réveiller et il n'y a pas de troubles du pouls ni de la respiration.

1. Righetti. *Rivista di patol. nervosa e mentale* 1903, nos 6 et 7.
2. Lugaro. *Riv. di patol. nervosa e mentale*, 1903, no 2.
3. Franceschi. *Loc. cit.*

Environ trois mois après le début du sommeil apparurent d'autres symptômes : affaiblissement intellectuel, céphalée, vertiges et quelques vomissements ; enfin, l'atrophie des nerfs optiques.

A l'autopsie, on constata un sarcome, probablement d'origine pie-mérienne, enserré par l'hexagone de Willis, comprimant le tronc basilaire, rétrécissant notablement les carotides internes et les communicantes postérieures.

Plus récemment, Blum[1] rapporte brièvement l'histoire clinique d'une femme de quarante-six ans, chez laquelle les symptômes de début furent des douleurs de tête et des accès de sommeil, si bien qu'on pensa à la narcolepsie hystérique, et que c'est avec ce diagnostic que la malade fut envoyée à l'hôpital. On trouva, à l'examen nécroscopique, une tumeur grosse comme une cerise occupant la partie antérieure de la circonvolution centrale gauche. La substance cérébrale avoisinante présentait de l'œdème, mais pas de ramollissement. Il existait de l'aplatissement des hémisphères cérébraux, particulièrement à gauche.

Dans *l'Encéphale*[2], Maillard et Milhit ont publié l'intéressante observation d'une femme de quarante-sept ans, qui présentait des troubles psychiques consistant en une sorte d'obnubilation, laissant subsister dans le champ de la conscience, d'une façon fort confuse, certains faits qui s'étaient produits peu de temps auparavant et l'avaient très affectée, ces faits prenant à certains moments les caractères d'une idée fixe, des troubles physiques un peu flous du côté de la sensibilité, des réflexes et de la motilité, et qui s'endormait au moment où on lui maintenait les yeux fermés pour examiner l'état de sa sensibilité, si bien qu'on se demanda tout d'abord s'il ne s'agissait pas d'hystérie. Ce n'est que par un examen attentif qu'on put se rendre compte que les passages successifs répétés de la veille au sommeil et vice versa suffisaient à expliquer à la fois les troubles psychiques et les symptômes physiques. Dès lors, tout se réduisait à de la fatigue, de la céphalée et surtout du sommeil et l'hypothèse de tumeur cérébrale fut admise comme très vraisemblable. L'examen anatomique montra un sarcome à cellules rondes, du volume d'une noix, occupant la pointe du lobe temporo-sphénoïdal gauche, en pleine substance blanche.

Dernièrement, Parhon et Goldstein[3] ont publié un cas de tumeur de l'hypophyse sans acromégalie chez une jeune fille de dix-neuf ans. Les accidents avaient commencé par une tendance invincible au sommeil : « la malade s'endormait pendant qu'elle travaillait, il lui arrivait même de

1. Blum. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1905, p. 1367.

2. Maillard et Milhit. Un cas de tumeur cérébrale avec sommeil. (*L'Encéphale*, 1906, 25 mai.)

3. *Journal de neurologie*, 5 janvier 1909.

s'endormir sous un lit, pendant qu'elle s'y introduisait pour nettoyer le plancher » ; la malade mourut au bout de cinq mois.

Enfin, Sandri, dans un intéressant travail[1], rapporte l'histoire anatomoclinique d'un cas de tumeur de l'hypophyse également sans acromégalie, dans lequel le sommeil pathologique prolongé fut presque l'unique symptôme. « Les symptômes psychiques débutèrent à peu près quinze mois avant la mort par de l'affaiblissement intellectuel et de l'apathie : à ces signes, succéda un état de somnolence, puis un vrai sommeil pathologique prolongé pendant environ cinq mois et interrompu seulement de réveils très brefs provoqués soit artificiellement, soit par les besoins de la vie végétative. Il s'agissait de sommeil pathologique vrai et non d'un état voisin, comme le démontrent clairement la fréquence du pouls, le rythme de la respiration, la température, la conservation suffisante du tonus musculaire, les réponses correctes qu'on obtenait et les actes dirigés vers un but bien défini qu'on pouvait observer dans les courts moments de réveil provoqué. »

Observations personnelles

Voici maintenant l'histoire anatomoclinique de deux malades que j'ai suivies dans mon service de la Salpêtrière[2].

La première, une jeune fille de vingt-deux ans, exerçait avant son entrée à la clinique la profession de domestique.

Fille d'une mère nerveuse et d'un père actuellement bien portant, elle est née à terme en même temps qu'un autre jumeau. Dans l'enfance, elle eut des convulsions. Les règles ont fait leur apparition à l'âge de quinze ans et sont normales depuis. A seize ans, elle a été opérée à Saint-Antoine d'une tumeur blanche probable du genou.

Lors de la puberté, elle aurait éprouvé une certaine faiblesse des jambes, qui, fréquemment, vacillaient sous elle.

A l'âge de vingt et un ans, en juillet 1904, étant placée comme bonne à tout faire, elle fut prise tout à coup d'un sommeil incoercible qui nécessita son transport à l'Hôtel-Dieu, où on aurait porté le diagnostic de *sommeil hystérique*. Elle demeura endormie pendant trois jours entiers, au bout desquels elle se réveilla spontanément. Les quatre membres étaient alors raides ; la malade avait de fréquents vertiges, et chancelait continuellement sur ses jambes.

En août, légère amélioration ; mais, en septembre, la titubation augmente, la malade se plaint d'étourdissements ; elle parle tout haut et divague toute la nuit.

1. Sandri (Oreste). Struma adenomatosa dell' ipofisi. Somno patologico. Assenza di manifestazioni acromegaliche. (*Riv. di patol. nerv. e ment.*, 1909, fascic. 7.)

2. Ces malades ont fait l'objet d'une leçon du vendredi : le sommeil dans les tumeurs cérébrales. (*Archives générales de médecine*, 1905.)

En octobre, nouvelle amélioration; le mois suivant, elle essaye de reprendre son métier de domestique, mais elle se sent étourdie et somnolente toute la journée : bientôt elle commence à perdre, par moments, urines et matières.

Les choses en étaient là, lorsque, au mois de décembre dernier, à l'époque des règles, elle retombe brusquement dans un demi-sommeil dont on ne peut la tirer qu'au bout de vingt-quatre heures. A son réveil, elle se trouve dans un état de prostration avec céphalée, et ne répond que difficilement à ce qu'on lui dit. Cet état ne s'améliorant pas, son patron l'amène, dans les premiers jours de janvier 1905, à la Salpêtrière; elle fut admise à la salle Clozel de Boyer.

Pendant les premiers jours qui suivirent son entrée, elle demeure complètement hébétée, boit, mange et dort bien, semble comprendre à moitié ce qu'on lui dit; elle passe presque tout son temps à se masturber, si bien qu'on est obligé de lui passer la camisole de force : par moments, elle laisse échapper les matières et les urines.

La tête est rejetée en arrière, la face grimaçante, d'aspect stupide, hébété; la parole est difficile, l'articulation des mots tellement défectueuse qu'on a peine à comprendre ce que veut dire la malade : elle-même attribue cette dysarthrie à ce qu'on lui a enlevé son dentier; toutes ses dents sont, en effet, tombées, à part quelques racines. En réalité, il y a une véritable dysarthrie, sans que l'on puisse constater, à proprement parler, aucune paralysie de la langue, des lèvres, du voile du palais ou des muscles masticateurs.

La tête peut être mobilisée en tous sens par la malade, qui accuse une douleur continuelle à l'occiput, douleur qui augmente quand la tête est penchée en avant.

La marche est un peu hésitante, vacillante, mais pas franchement ataxique ou cérébelleuse; on constate une légère raideur des quatre membres, plus marquée aux membres inférieurs, avec exagération des réflexes tendineux, sans clonus. La sensibilité est normale sur tout le corps. On n'a pu déceler aucun des stigmates de l'hystérie; le champ visuel n'est pas rétréci; point de zones hystérogènes; je viens de signaler l'absence d'anesthésies; le réflexe palato-pharyngé est normal. On ne trouve de même aucun trouble de l'œil ou de l'oreille.

Son état intellectuel est loin d'être normal. Il existe, en effet, un degré assez marqué de confusion mentale permanente, ne variant pas d'un moment à l'autre. Cet état semble dû, au moins en partie, à la torpeur que présente la malade, qui semble marcher, agir et répondre comme un automate; en la secouant énergiquement, on arrive à la tirer pour quelques instants de sa torpeur : ses réponses sont alors plus nettes, sa voix mieux articulée; elle peut donner quelques renseignements sur sa maladie. Mais au bout de quelques instants, l'attention se fatigue; elle retombe dans sa somnolence habituelle.

Les jours suivants, la prostration augmente; la marche devient de plus en plus titubante; le 26 janvier, elle tombe dans un coma presque complet; les yeux regardent à droite, mais peuvent être ramenés à gauche; on constate que les pupilles réagissent normalement, le fond de l'œil est un peu rouge. La température vaginale est à ce moment de 41°. Dans la journée, le coma devient complet : la malade meurt le lendemain matin.

L'autopsie, pratiquée par mon chef de laboratoire Alquier, a donné les résultats suivants : aucune lésion viscérale importante. Rien à noter du côté des nerfs et des muscles.

Il n'y a pas d'autre trace de méningite aiguë ou chronique qu'un léger épaississement au niveau de l'hexagone; aucune lésion cérébrale ou médullaire appréciable à l'extérieur. Mais la protubérance annulaire apparaît augmentée de volume, en masse; sa surface est bosselée; dans sa moitié supérieure, on voit saillir une tumeur caractérisée extérieurement par une augmentation particulière de volume, et des bosselures plus accentuées qu'aux autres endroits, sa couleur étant sensiblement la même que celle des parties voisines.

Le tronc basilaire est perméable, ainsi que les cérébrales postérieures. Il n'y a ni déformation ni compression des vaisseaux sanguins par la tumeur. Mais, on peut s'en rendre compte sur la photographie ci-jointe (pl. XI, fig. 1), le tronc basilaire et les branches collatérales qui s'en détachent sont criblés de petites bosselures, sur lesquelles je reviendrai.

Une section horizontale de la protubérance, à un demi-centimètre environ de son bord supérieur, montre que la tumeur occupe le côté gauche de la protubérance; ses dimensions approximatives sont de 2 à 3 centimètres transversalement, un peu moins dans le sens antéro-postérieur. Le raphé est rejeté à droite; les fibres du faisceau pyramidal sont refoulées en arrière du côté gauche; celles de droites sont repoussées latéralement. Il en résulte que la tumeur semble née en avant du faisceau pyramidal qui apparaît refoulé, peut-être un peu diminué de volume.

L'étude microscopique de la tumeur montre qu'il s'agit d'un *sarcome conjonctif*, d'origine méningée; il ne semble pas y avoir de lésions dégénératives nettes des faisceaux pyramidaux ni des fibres sensitives. Mais sur les coupes traitées par la méthode de Nissl, on voit que toutes les cellules de la protubérance, surtout celles de la calotte, présentent des lésions intenses de chromatolyse, sans pigmentation. Enfin, les petites bosselures que j'avais remarquées sur le tronc basilaire et ses branches collatérales, apparaissent, au microscope, constituées par de petits amas de cellules sarcomateuses : plusieurs des artères qui se distribuent à la protubérance sont notablement rétrécies par ces amas; il est donc permis de rapporter, avec quelque vraisemblance, au trouble apporté à la circulation protubérantielle les lésions de chromatolyse que je viens de signaler.

Le cerveau ne présentait aucune lésion extérieure. Mais des coupes horizontales permettent de déceler dans la région sous-thalamique gauche deux noyaux sarcomateux aplatis verticalement, et offrant un grand diamètre horizontal de 1 centimètre et demi pour l'un, de 1 centimètre seulement pour le second. Le premier de ces noyaux intéresse faiblement la partie inférieure de la couche optique, le second est un peu plus en arrière, en pleine substance blanche.

Deuxième observation. — Trois semaines environ avant l'entrée dans mon service de la malade dont je viens de relater l'observation, un homme d'une cinquantaine d'années amenait à ma consultation du mardi sa femme, âgée de quarante-deux ans. D'une bonne santé habituelle, nous disait-il, elle était tombée, voici une

Figure 1

Sarcome de la protubérance. — Remarquer les petites bosselures du tronc basilaire et de ses branches collatérales *(1re observation)*.

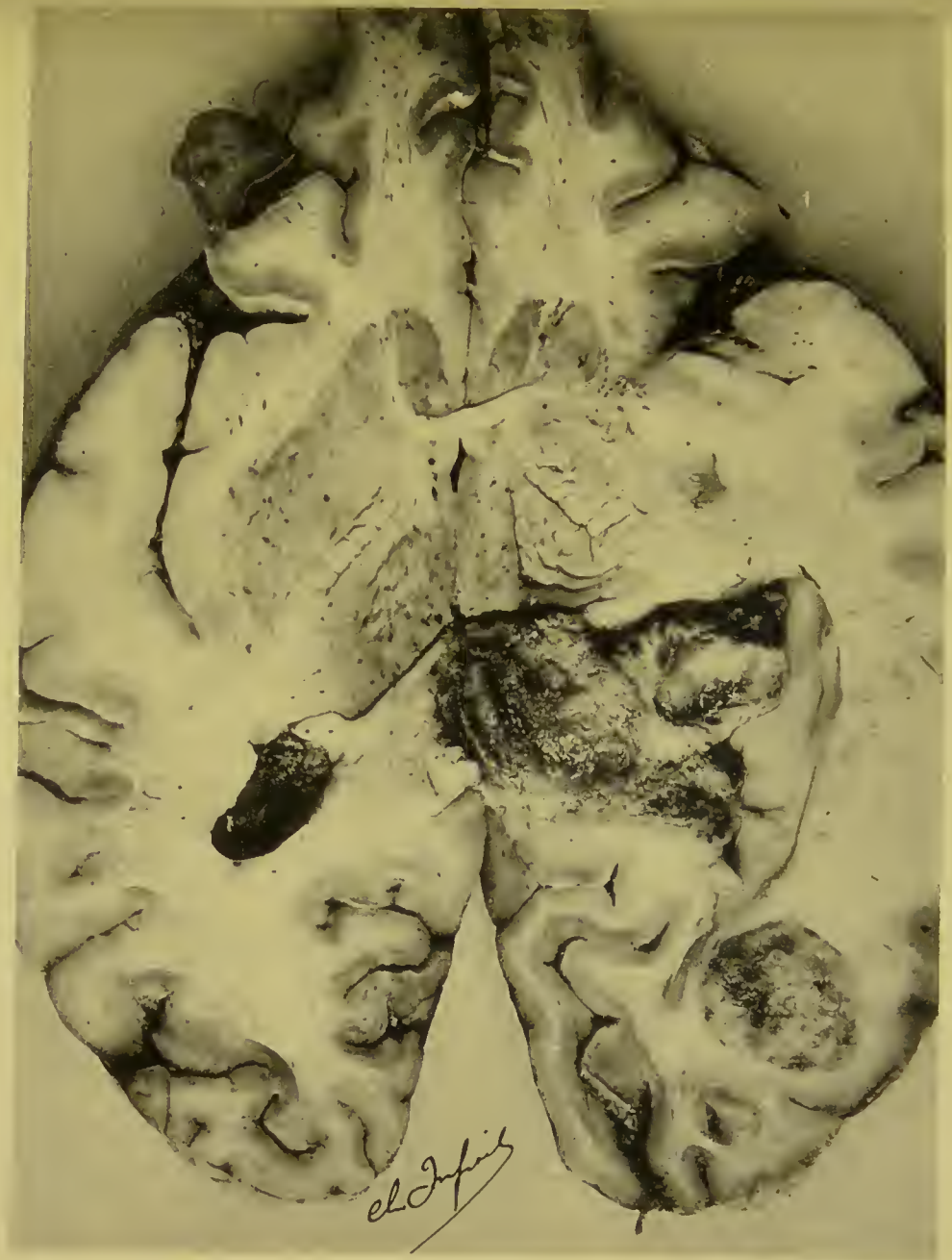


Figure 2

Coupe horizontale du cerveau, montrant l'existence de deux sarcomes dans l'hémisphère droit *(2e observation)*.

H Delarue, Editeur

quinzaine de jours, dans un état de somnolence continuelle et progressive. Actuellement, la malade est dans un état voisin du coma.

Admise immédiatement salle Cruveilhier, la malade est tombée presque aussitôt dans le coma complet ; elle est morte le lendemain avant qu'on ait eu le temps de procéder à un examen complet.

Je passe sur les détails de l'autopsie ; la photographie ci-jointe (pl. XI, fig. 2) montre l'existence de deux tumeurs dans l'intérieur de l'hémisphère droit, tumeurs non visibles extérieurement, et dont, seules, des sections horizontales ont pu nous révéler la présence. Ici encore, il s'agit de deux sarcomes conjonctifs, nés aux dépens des plexus choroïdes ; le plus volumineux s'est développé dans la partie postérieure du ventricule latéral, refoulant et comprimant la partie la plus reculée de la couche optique, et faisant saillie dans le deuxième ventricule au niveau du bourrelet du corps calleux. Au premier abord, la deuxième tumeur paraît située en pleine substance blanche ; en réalité, elle semble avoir pris naissance dans le prolongement occipital du ventricule latéral, et ne représente peut-être qu'un noyau secondaire né du premier.

Déductions cliniques. Diagnostic

Si je rapproche les uns des autres les faits que je viens de passer en revue, il se dégage de ce coup d'œil d'ensemble plusieurs conclusions intéressantes pour la pratique.

Le sommeil peut n'apparaître qu'à la période confirmée de la maladie, alors qu'il y a des signes suffisants pour porter le diagnostic de tumeur cérébrale, mais, le plus souvent, c'est un symptôme de début, quand il n'est pas le premier en date : c'était tout particulièrement le cas dans l'observation de Blum et chez la première de mes malades.

En second lieu, dans plusieurs observations, ainsi dans celles de Maillard et Milhit et de Sandri, le néoplasme cérébral ne s'est traduit que par des symptômes vagues ou sans grande valeur séméiologique.

Dans les deux cas, on conçoit que le diagnostic puisse être des plus difficiles.

En effet, le sommeil des tumeurs cérébrales n'a pas de caractères propres et ne se présente pas toujours avec le même aspect. Certains malades ont des accès de sommeil, séparés par des périodes plus ou moins longues : telles la malade de Janet, celle de ma première observation, celle de Mensinga, etc. ; plus tard seulement le sommeil dégénère en somnolence continue ; d'autres fois, le sommeil est d'emblée continu, et persiste jusqu'à la fin ; il en était ainsi dans les cas de Soca, de Staunens, de Righetti, de Lugaro, et chez ma deuxième malade. Le sommeil, une fois constitué, n'est pas non plus toujours identique à lui-même : tantôt, l'aspect est celui d'un sommeil naturel : il n'y

a pas de troubles du pouls ou de la respiration, les malades s'éveillent facilement, s'étirent, se frottent les yeux, et retrouvent rapidement toute leur connaissance (Soca, Righetti) ; d'autres sont plongés dans un véritable état de torpeur, de somnolence, d'où on ne peut les tirer que pour un instant, en les secouant énergiquement ; même alors, il persiste encore un certain degré d'obnubilation intellectuelle. D'autres, enfin, ne peuvent être, même momentanément, réveillés de leur sommeil, qui est bien voisin du coma véritable, mais nous rentrons alors dans les faits décrits par von Monakow, Bruns, etc., faits qui sortent du cadre de cette étude.

Il est, d'ailleurs, parfois malaisé, en pratique, de définir exactement l'état du malade, d'autant plus qu'il peut varier d'un moment à l'autre : tel malade qui n'avait au début que des accès de sommeil, tombera plus tard dans un état de somnolence, de torpeur continuelle, lequel aboutira progressivement au coma.

On peut donc avoir de grandes hésitations à formuler un diagnostic ; on pensera bien souvent d'abord à l'hystérie : c'est avec ce diagnostic que la malade de Blum fut conduite à l'hôpital ; Maillard et Milhit voyant leur malade s'endormir au moment où on lui fermait les yeux pour rechercher l'état de sa sensibilité, pensèrent tout d'abord à la grande névrose. De même, dans mon premier cas, avant la première crise de sommeil, il n'y avait eu que des troubles vagues, sans grande valeur séméiologique : étant donné le nervosisme et l'aspect bizarre de la malade, on comprend qu'alors l'idée d'un sommeil hystérique se soit, tout naturellement, présentée à l'esprit des premiers observateurs. Il faut remarquer, cependant, que, lors de l'entrée de cette jeune fille à la Salpêtrière, nous avons en vain soigneusement recherché tous les stigmates de l'hystérie : le sommeil ne ressemblait ni au coma, ni à la narcolepsie, puisque, d'une part, on pouvait l'en tirer, et que, de l'autre, il s'agissait, non d'accès de sommeil profond, mais bien d'une somnolence, d'une prostration continues. En l'absence de toute cause nette d'intoxication, on était en droit de soupçonner une tumeur cérébrale ; toutefois, nous n'avions, pour corroborer cette hypothèse, que la céphalée occipitale, avec l'attitude habituelle, en extension, de la tête, et la spasmodicité légère que nous avions constatée aux quatre membres.

Cependant, en général, il sera facile de distinguer les diverses variétés de sommeil des accès bien nets de la narcolepsie, qui, d'ailleurs, se répètent bien plus souvent que les accès espacés de sommeil, dus aux tumeurs, qui pourraient les simuler : la recherche des stigmates hystériques permettra de reconnaître les accès de sommeil relevant de la grande névrose ; enfin, on devra soigneusement rechercher toutes les causes d'intoxication susceptibles d'engendrer de la somnolence ou le coma. Pratiquement, on pourra ainsi, dans

nombre de cas, arriver à éliminer un certain nombre de causes d'erreur; et si le diagnostic est bien conduit, au lieu de tromper, quand le sommeil se présentera avec les caractères qu'il peut avoir au cours des tumeurs cérébrales et que l'on aura recherché en vain les autres causes capables de lui donner naissance, dans ces conditions, le sommeil devra conduire à l'hypothèse d'une tumeur cérébrale, hypothèse que l'attention, désormais mise en éveil, tâchera de corroborer par la recherche minutieuse de tous les autres signes des tumeurs cérébrales : vomissements, céphalée, stase papillaire, etc., signes classiques sur lesquels je n'ai pas à insister ici.

Pathogénie

La valeur séméiologique du sommeil dans les tumeurs cérébrales deviendrait plus considérable si sa pathogénie nous était mieux connue; mais il faut avouer qu'à l'heure actuelle, nous ignorons encore absolument les causes du sommeil normal[1]; on a essayé de l'expliquer en invoquant la lésion d'un centre spécial au niveau du plancher du troisième ventricule et le long de l'aqueduc de Sylvius; les expériences de R. Dubois[2] sur le chien et la marmotte, les constatations de Gayet, de Wernicke dans la polio-encéphalite supérieure, les cas de tumeur cérébrale de Soca, de Franceschi viennent plaider pour l'existence d'un pareil centre; dans cette hypothèse, on est d'ailleurs obligé d'admettre que, dans la grande majorité des tumeurs cérébrales avec sommeil, le centre n'est pas irrité par la tumeur elle-même, souvent fort éloignée, mais lésé par un mécanisme qui reste à expliquer.

Récemment, on a voulu soutenir une théorie hypophysaire du sommeil. Salmon[3] en a été le principal défenseur; d'après cet auteur, « l'hypophyse, par l'action qu'elle exerce sur le système nerveux, paraît être à la base du sommeil ». Il fonde son opinion sur la coexistence de sommeil exagéré et d'hypertrophie de l'hypophyse dans un certain nombre d'affections (phases initiales de l'acromégalie, myxœdème, etc.; certaines insuffisances des glandes hépatiques, intestinales; certains cas d'alcoolisme aigu, d'épilepsie, etc.). Il y

1. Voir à ce sujet parmi les travaux récemment parus la thèse de Tournay (Paris, 1909), où l'auteur expose la contradiction qui existe entre les résultats obtenus jusqu'ici.

Consulter aussi : Anastay. L'origine biologique du sommeil et de l'hypnose. (*Archives de psychologie*, tome VIII, 29 octobre 1908.)

Devaux. Relation entre le sommeil et les rétentions d'eau interstitielles. (*Académie des sciences*, 17-24 mai 1909.)

2. R. Dubois. Le centre du sommeil. (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1901, p. 229.)

3. Salmon (A.). *Les fonctions du sommeil; physiologie, psychologie, pathologie*. Paris, 1910, chez Vigot.

aurait, en revanche, de l'insomnie dans les lésions destructives de la glande pituitaire (maladie de Basedow, intoxication par l'atropine). Salmon tire aussi argument du fait que dans les tumeurs de l'hypophyse, avec ou sans acromégalie, on observerait fréquemment le sommeil prolongé. Si l'on s'en réfère aux observations publiées, on voit que, dans celles de Cestan et Halberstadt[1], de Bregman et de Steinhaus[2], il s'agissait de simple somnolence : dans celle de Baduel[3], la lésion était inflammatoire et non pas néoplasique ; celle de Cange[4] manque de contrôle anatomique. En revanche, les observations de Soca, de Parhon et Goldstein, de Sandri rentrent tout à fait dans les vues de Salmon. Je ne crois pas, toutefois, que les arguments donnés par cet auteur soient suffisants pour considérer le sommeil comme une sorte de sécrétion du cerveau, sécrétion dont le centre régulateur serait l'hypophyse.

Il faut d'ailleurs reconnaître qu'à l'heure actuelle, la grande majorité des auteurs n'admettent pas l'existence d'un centre du sommeil, localisé au plancher du troisième ventricule. C'est par un mécanisme général qu'ils ont tendance à expliquer le sommeil dans les tumeurs de l'encéphale, soit qu'ils invoquent la compression générale de l'encéphale, soit plutôt des troubles circulatoires et plus particulièrement des vaisseaux de la base, soit enfin qu'ils fassent intervenir l'action de toxines sécrétées par la tumeur. En faveur de l'importance des troubles circulatoires dans la genèse du sommeil, je rappelle mon premier cas où le tronc basilaire et ses branches collatérales étaient criblés de petites bosselures (voir pl. XI, fig. 1) constituées par des amas de cellules sarcomateuses qui rétrécissaient notablement le calibre de certaines artères protubérantielles. Par contre, Maillard et Milhit, pour qui le sommeil est vraisemblablement dû à une véritable intoxication produite par les cellules du néoplasme appuient leur opinion sur l'existence fréquente de lésions des cellules nerveuses observées à distance de la tumeur et insistent sur une particularité intéressante présentée par leur malade, un amaigrissement extraordinairement rapide survenu peu de temps après l'apparition des crises de sommeil, et qui ne paraît explicable que par un phénomène d'ordre toxique.

Néanmoins, au milieu de ces contradictions, le plus sage me paraît de conclure avec Mme Voulfovitch, dont j'ai déjà eu l'occasion de citer plusieurs fois la remarquable étude sur la pathogénie du sommeil, qu'il est difficile de

1. Cestan et Halberstadt. *Revue neurol.*, 1903.

2. Bregman et Steinhaus. Deux cas de tumeurs de l'hypophyse et de la région hypophysaire. (*Journ. de neurol.*, 1907, p. 301, 321.)

3. Baduel. Un caso d'ipersonnia durata 4 anni consecutiva ad una flogosi cronica periipofisaria d'origine otitica. (*Riv. crit. di clin. med.*, 1909, n° 34.)

4. Cange. Acromégalie et cécité. (*Arch. gén. de méd.*, 1905, 10 octobre.)

se prononcer sur la pathogénie du sommeil dans les tumeurs cérébrales ; que si certains faits plaident en faveur de l'irritation d'un centre hypothétique du sommeil, son existence est loin d'être démontrée, et que la diversité du siège des tumeurs s'accompagnant de sommeil, la présence simultanée d'autres troubles et aussi, il faut l'avouer, l'insuffisance d'observations cliniques et anatomo-pathologiques, rendent cette question impossible à résoudre à l'heure actuelle.

Pratiquement, la constatation du sommeil ne saurait donc nous renseigner sur le siège de la tumeur ; nous retiendrons toutefois que celles qui siègent au voisinage de la base du cerveau le provoquent plus fréquemment. De même, bien que nous sachions que le sommeil se montre plus souvent dans les sarcomes, nous avons vu qu'on l'avait constaté dans des cas de gliome (Lugaro), de kyste parasitaire (Janet), de carcinome (Blum).

Concluons donc que le sommeil est un symptôme de valeur, qui doit faire penser à une tumeur cérébrale ; mais, au moins pour le moment, considérons-le comme un signe général, laissons-le à côté de la torpeur, au même rang que les vomissements, la céphalée, la stase papillaire, et ne lui attribuons aucune valeur spéciale ni pour la localisation, ni pour la nature de la tumeur.

CHAPITRE II

LES TUMEURS DU CORPS CALLEUX

SOMMAIRE

Introduction et historique. — Il existe une opposition entre les physiologistes qui considèrent le corps calleux comme une zone silencieuse et les pathologistes qui décrivent aux lésions du corps calleux une symptomatologie assez riche. Ces lésions, en particulier les tumeurs, ne sont pas absolument rares ; on a publié de ces dernières plus de 70 cas. Les recherches de Liepmann sur l'apraxie ont en partie renouvelé le sujet : ce qu'est l'apraxie motrice.

Symptômes classiques des tumeurs du corps calleux. Observations personnelles. Première observation. — Homme de cinquante-huit ans, début en apparence brusque, par ictus laissant à sa suite une hémiparésie droite progressive, avec tremblement, ataxie et hypoesthésie légère du même côté; diminution globale de l'intelligence; signes de compression cérébrale modérée. Mort dans le marasme trois mois après l'ictus. Autopsie : gros gliome occupant le genou et le bec du corps calleux, se prolongeant en avant dans le lobe frontal et latéralement dans le centre ovale du côté gauche. Noyau secondaire au niveau des circonvolutions frontale et pariétale ascendantes.

Deuxième observation. — Homme de quarante ans ; pendant trois mois, période prémonitoire de troubles psychiques ; début apparent par une hémiplégie gauche progressive avec ataxie, tremblement et hypoesthésie du même côté. Obnubilation intellectuelle rapidement progressive. Signes de compression cérébrale très modérée. Autopsie : sarcome détruisant le tiers postérieur du corps calleux, et envahissant la moitié postérieure du centre ovale droit.

Physiologie pathologique des symptômes observés chez ces deux malades. — Tous les symptômes s'expliquent très bien par l'extension de la tumeur en dehors du corps calleux. Le seul symptôme, dans ces deux cas, qui puisse reconnaître une localisation calleuse, c'est le syndrome mental spécial qu'a présenté au début le deuxième malade.

Considérations anatomocliniques. — Ce syndrome mental est caractérisé par un manque de liaison dans les idées, de la bizarrerie dans les manières et les actes, de profondes modifications du caractère.

C'est un signe du début, qui, bientôt, parfois même assez rapidement, est masqué par l'obnubilation intellectuelle ou la démence qui viennent s'y superposer.

La céphalée précoce, l'absence de compression des nerfs de la base sont des signes moins importants de tumeur du corps calleux.

En se développant, la tumeur envahit les parties voisines ; c'est alors qu'elle se traduit par les signes sur lesquels insistent les auteurs classiques ; ce ne sont donc que des symptômes d'emprunt.

L'apraxie motrice dans les tumeurs du corps calleux. — Résumé des cas récents de tumeurs du corps calleux où l'on a observé de l'apraxie motrice : observations de Hartmann, de van Vleuten et de Forster.

Parmi les observations plus anciennes, il est probable que dans celle de Zingerle, il existait de l'apraxie motrice.

Mais l'apraxie motrice observée dans ces divers cas de tumeur est-elle bien due à une lésion du corps calleux ? Dans aucun de ces cas, la tumeur n'est limitée à cet organe ; toutefois, dans chacun d'eux, ce sont des régions assez différentes qui sont prises, ce qui est une présomption en faveur du rôle du corps calleux dans l'apraxie.

Objections. — Il pourrait s'agir d'une action à distance, de phénomènes de diaschisis ou encore de troubles psychiques généraux.

Ces objections ne semblent pas insurmontables, et les phénomènes d'apraxie motrice paraissent pouvoir être considérés comme un symptôme de lésion du corps calleux.

Valeur séméiologique du syndrome mental et de l'apraxie motrice dans les tumeurs du corps calleux. — La constatation de ces symptômes à la période de début pourra, dans certains cas difficiles, permettre le diagnostic de tumeur cérébrale.

Mais, à la période d'état, le diagnostic de tumeur cérébrale étant fait, ils perdront de leur valeur pour le diagnostic de localisation : le syndrome mental n'existe pas alors ; on ne peut le rechercher que par un interrogatoire de l'entourage, très délicat ; l'apraxie motrice peut se montrer sans que le corps calleux soit lésé ; bien plus, il semble que l'apraxie puisse manquer dans des lésions, même étendues, du corps calleux.

En conclusion, nous avons à notre disposition deux symptômes nouveaux pour nous permettre de localiser une lésion au niveau du corps calleux : les troubles psychiques particuliers du début et l'apraxie motrice ; mais de nouvelles recherches sont encore nécessaires pour juger leur valeur respective.

Introduction et Historique

Les physiologistes ont depuis longtemps considéré le corps calleux comme faisant partie de la zone silencieuse du cerveau ; les cliniciens ont cependant décrit comme appartenant en propre aux tumeurs de cette région toute une série de symptômes, mais ceux-ci me paraissent, avant tout, être des symptômes d'emprunt et, jusqu'à ces dernières années, ma conviction était que seuls quelques phénomènes psychiques assez particuliers pouvaient être attribués avec vraisemblance à une lésion du corps calleux.

Des travaux récents ont en quelque sorte réhabilité le corps calleux ; contrairement à ce que nous enseignait la physiologie, la méthode anatomo-clinique est venue montrer que le corps calleux semblait jouer un rôle en rapport avec son importance anatomique de grande commissure interhémisphérique. Il me paraît intéressant d'envisager à la lumière des données nouvelles la question des tumeurs du corps calleux, d'autant plus que les livres spéciaux [1] sont encore fidèles au point de vue ancien.

Sans être absolument rares, les tumeurs du corps calleux ne semblent pas très fréquentes ; depuis que Bristowe [2] attira l'attention sur ce sujet il n'en a guère été publié que soixante-dix cas, surtout à l'étranger, car, en France, je ne vois à noter, à ma connaissance, à part l'observation ancienne de Pasturaud [3], que celles de Marcel Labbé [4], Devic et Paviot [5], Séglas et Londe [6], Lantzenberg [7], Touche [8], Brissaud [9], enfin les deux cas [10] que j'ai publiés plus récemment.

Les premiers observateurs, Bristowe en particulier, avaient cru pouvoir décrire une symptomatologie spéciale à ces tumeurs. Plus tard, Giese [11], Ran-

1. Ainsi la plus récente édition (1908) de l'excellente monographie de Bruns : Die Geschwülste des Nervensystems, p. 151 et suiv.
2. Bristowe. *Brain*, 1884-1885.
3. Pasturaud. *Société anatomique*, mai 1874.
4. M. Labbé. *Société anatomique*, octobre 1896.
5. Devic et Paviot. *Revue de médecine*, 1897.
6. Séglas et Londe. *Revue neurologique*, 1898.
7. Lantzenberg. *Société anatomique*, mars 1899.
8. Touche. *Société neurologique*, 1900.
9. Brissaud. *Revue neurologique*. Paris, 1902.
10. Raymond. *Archives générales de médecine*, octobre 1906, et *Encéphale*, 1906, n° 6.
11. Giese. *Arch. für Psychiatrie*, 1893.

som [1], Devic et Paviot ont montré à quel point les signes décrits étaient peu caractéristiques et pouvaient souvent manquer. Ce qui prouve bien le peu de netteté de la symptomatologie qu'on attribuait à ces tumeurs, c'est que presque toutes avaient donné lieu à des erreurs de diagnostic; Bristowe, Hitzig [2], Brissaud furent presque seuls à pouvoir établir du vivant du malade une localisation exacte.

Dans les publications que j'ai consacrées à cette question, je me suis livré à un travail de critique des divers symptômes qu'on a voulu successivement attribuer aux tumeurs du corps calleux.

C'est qu'en effet, dans les tumeurs cérébrales en général, dans celles qui s'accompagnent de troubles mentaux en particulier — et c'est au premier chef le cas des tumeurs des corps calleux [3], — il y a un écueil à éviter, c'est d'attribuer à l'organe principalement lésé, le corps calleux dans l'espèce, tous les phénomènes morbides observés. Il peut s'agir, en effet, de troubles surajoutés à la lésion primitive, soit du fait de l'extension de la tumeur à une région avoisinante, soit du fait de lésions diffuses du cerveau [4], lésions dont la tumeur est la cause première, mais non la cause directe.

Je rappelle à ce sujet la grande importance que présente l'étude microscopique du cerveau et en particulier de l'écorce; c'est un point sur lequel j'insistais dès 1893 et dans des leçons ultérieures. Les infiltrations néoplasiques dans les zones qui bordent la tumeur, les altérations des éléments corticaux et sous-corticaux à distance, ne sont pas toujours appréciables à l'œil nu et l'on ne doit pas, à l'heure actuelle, mettre sur le compte d'une tumeur cérébrale les troubles observés dans le cours de son développement, si l'examen microscopique n'a pas été pratiqué d'une manière systématique.

Tout récemment, depuis les remarquables recherches anatomo-cliniques de Liepmann [5], l'attention s'est trouvée attirée sur un symptôme très intéressant qui pourrait reconnaître pour cause une lésion du corps calleux: je veux parler de l'apraxie motrice.

Qu'est-ce donc que l'apraxie? Dans son sens étymologique le plus large, c'est l'erreur dans l'exécution d'un acte dirigé vers un but donné, sans que cette erreur résulte d'une parésie ou d'une ataxie. C'est dans ce sens un peu trop général et vague que ce terme fut d'abord employé (Gogoll, Kuss-

1. Ransom. *Brain*, 1895.
2. Hitzig, dans le cas publié par Giese, *loc. cit.*
3. Schuster. *Troubles psychiques dans les tumeurs cérébrales*. Stuttgart, 1902, p. 141 et suiv.
4. Dupré et Devaux. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1901.
5. Liepmann. Der weitere Krankheitsverlauf, etc., Berlin, Karger, 1906. — Functionen des Balkens, etc. (*Med. Klinik.*, 1907, n° 25 et 26.) — Liepmann et Maas. Fall von linksseitiger Apraxie, etc. (*Journal für Psych. und Neurol.*, 1907, p. 214.)

maul, etc.); actuellement, depuis Liepmann[1], on réserve le nom d'apraxie ou plutôt d'apraxie motrice à des phénomènes d'ordre psycho-moteur consistant en un trouble de la motilité volontaire qui se caractérise par l'impossibilité d'exécuter un acte dirigé vers un but donné sans qu'il existe cependant aucun trouble mental, aucune agnosie, aucune paralysie ou même parésie, aucun tremblement. « L'apraxique moteur[2] comprend les ordres, possède la notion des objets, la notion de l'emploi des objets, celle des signes conventionnels, des situations différentes dans lesquelles on les place; sa mémoire, son attention, sa volonté ne sont pas en défaut; ses membres sont indemnes de paralysie, d'ataxie, de tremblement, etc., de troubles de la sensibilité; et, nonobstant tout cela, les objets qu'on lui présente, les ordres qu'on lui donne, il les emploie, les exécute anormalement ou même pas du tout. »

C'est donc une nouvelle classe de phénomènes d'ordre psycho-moteur qui s'ajoutaient à la symptomatologie si pauvre propre jusqu'ici au corps calleux.

Déjà Zingerlé[3] avait, dans une tumeur du corps calleux, décrit une « ataxie calleuse » qui est très probablement de l'apraxie motrice. Mais c'est surtout à Hartmann[4] et à van Vleuten[5] que l'on doit une description détaillée de l'apraxie dans les tumeurs du corps calleux.

Les observations récentes de Berliner[6], Nazzari[7], Catola[8], la thèse de Lippmann[9], le travail de Panegrossi[10], n'ajoutent rien de bien important à la question, l'apraxie n'existait pas ou n'a pu être décelée pour des raisons diverses. Par contre, Forster a rapporté un cas des plus intéressants à la Société de neurologie et de psychiatrie de Berlin et une discussion s'ensuivit, à laquelle prirent part Liepmann et Oppenheim[11].

J'étudierai tout d'abord les symptômes considérés comme classiques dans

1. Pour cette question de l'apraxie que je ne puis exposer ici avec tous les détails qu'elle mériterait, voir les travaux de Liepmann, et, en français, la remarquable mise au point qu'en a donnée mon chef de clinique. F. Rose. De l'apraxie. (*Encéphale*, 1907, n° 11.) — De l'apraxie des muscles céphaliques. (*Semaine médicale*, 15 avril 1908.)

2. D'Hollander. Rapport sur l'apraxie. (*Congrès belge de neurologie et de psychiatrie*, Anvers, 1907, p. 3.)

3. Zingerlé. *Jahrbuch für Psych. und Neurol.*, XIX, 1900.

4. Hartmann. *Monatsschrift für Psych.*, 1907, Bd. 21.

5. Van Vleuten. *Allgemein Zeitschr. für Psych.*, LXIV, 1907.

6. Berliner. *Jahresversammlung des Deutsch. Vereins für Psych.*, Francfort-sur-le-Mein et Giessen, avril 1907.

7. Nazzari. *Policlinico, sez. pratic.*, 1908, p. 918.

8. Catola. *Neurologisch. Centralbl.*, 1909, p. 121.

9. A. Lippmann. Kiel, 1907. — *Arch. f. Psych.*, 1908.

10. Panegrossi. *Policlinico*, 1908. Sez. medic., fasc. 5.

11. Forster. *Berlin. Gesellsch. für Psych. und Nervenkrankeit.*, 11 mai 1908 et 8 nov. 1909. Voir aussi *Arch. f. Psych. u. Nerv.*, 1910, Bd 46, H. 3, p. 1250.

les tumeurs du corps calleux, symptômes surtout de déficit intellectuel : après avoir exposé les observations anatomo-cliniques de deux malades morts dans mon service, je montrerai, par une superposition des symptômes aux lésions anatomiques, que la majorité d'entre eux trouvent leur explication soit dans une propagation de la tumeur aux régions avoisinantes, soit dans des troubles généraux du côté de l'encéphale, si bien qu'il en reste peu qui puissent être considérés, à proprement parler, comme *calleux*. Cependant, je crois que, parmi les troubles psychiques, il en est qui appartiennent en propre au corps calleux : ils m'ont permis, chez le second de mes malades, de spécifier pendant la vie la localisation de la tumeur au niveau du corps calleux. Toutefois, l'existence et la nature de ces troubles psychiques ont été dernièrement contestées (Zeppilli[1], Muggia[2]).

A l'aide d'observations empruntées aux auteurs récents, j'étudierai la signification du syndrome récemment décrit, l'apraxie motrice, dans les lésions du corps calleux, mais tout particulièrement dans les tumeurs. Je verrai enfin quelle valeur séméiologique, il convient d'attribuer à ces deux ordres de symptômes, troubles psychiques particuliers et apraxie motrice.

I. — Les symptômes classiques des tumeurs du corps calleux

OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Le premier malade P... est un homme de cinquante-huit ans, exerçant la profession de ravaleur ; il a eu, en 1891, une syphilis des mieux caractérisées ; il n'y a pas d'autre antécédent pathologique intéressant à noter.

Les phénomènes morbides ont débuté brusquement, au milieu d'une santé bonne en apparence, par un ictus avec perte de connaissance durant près de deux heures, survenu à la fin de septembre 1905, et ayant laissé, à sa suite, une hémiparésie droite légère. Quelques jours après, apparurent une série de crises de céphalée avec vomissements, et le 7 ou le 8 octobre, un tremblement du bras droit. Depuis l'ictus, la femme du malade a remarqué, chez son mari, une certaine obnubilation intellectuelle ; son intelligence était absolument normale auparavant ; il ne présentait aucun trouble psychique et son caractère n'avait subi aucune modification. Il faut noter que tous ces renseignements sont donnés par une femme peu observatrice et très médiocrement intelligente.

Ces troubles psychiques ont consisté tout d'abord en une fatigue rapide ; le malade ne pouvait soutenir une conversation un peu longue ; il lui arrivait de ne plus retrouver ses mots ; en même temps, sa mémoire diminuait et il oubliait très rapide-

1. Zeppilli. *Annal. di Nevr.*, ann. XXVII, fasc. 3.
2. Muggia. *Riv. ital. di Neurop. Psch. e. Elettr.*, juin 1909.

ment ce qu'il devait faire ; son caractère changea, devint sombre et mélancolique, mais il n'était nullement bizarre et le malade ne commit aucune excentricité.

L'obnubilation de l'intelligence augmentant rapidement, dans le courant d'octobre, en même temps que la parésie droite s'aggravait, le malade entra à la Salpêtrière, le 30 octobre 1905.

Examen du 1er novembre. — Le malade présente une hémiparésie droite complète, comprenant également la face, accompagnée d'un hémitremblement droit à larges oscillations, s'exagérant à l'occasion des mouvements volontaires.

Les réflexes sont, en revanche, un peu faibles du côté paralysé ; ils sont encore plus diminués du côté gauche où, même, le réflexe patellaire est aboli.

Le signe de Babinski est négatif.

Les diverses sensibilités sont normales, sauf le sens des attitudes qui est légèrement diminué à droite, au niveau des extrémités supérieure et inférieure. Il existe, en outre, un certain degré d'ataxie du côté droit.

L'examen du fond de l'œil montre des papilles congestionnées, mais pas de stase papillaire. L'ouïe est un peu diminuée à droite. Le malade présente encore des vomissements faciles, à type cérébral, et une céphalée frontale violente, survenant par crises. La percussion du crâne est assez douloureuse au niveau du sommet du front, aussi bien à droite qu'à gauche ; il n'y a pas de bruit de pot fêlé.

Les troubles psychiques sont très intenses, mais la torpeur intellectuelle est trop considérable pour permettre un examen délicat : c'est avant tout un affaiblissement global, sans idées délirantes ; la mémoire est particulièrement diminuée, surtout pour les événements récents ; le malade ne peut préciser une date, retrouver un nom propre ; l'association des idées est plus ralentie que vraiment troublée ; pour accomplir une opération intellectuelle simple, le malade se donne un mal énorme, mais il arrive à l'effectuer correctement ; il lit avec lenteur, mais il comprend ce qu'il lit. Il a très bien conservé la faculté de calculer, et n'ayant reçu qu'une instruction rudimentaire, il possède parfaitement sa table de multiplication et fait facilement les petites opérations de calcul. Il n'est désorienté ni dans le temps, ni dans l'espace. Son raisonnement est lent, mais nullement faux. Les sentiments affectifs sont un peu émoussés ; mais, là encore, il n'y a aucune déviation pathologique. Somme toute, c'est l'affaiblissement général et la fatigue qui dominent le tableau.

La ponction lombaire montre un liquide s'écoulant sous forte pression et ne renfermant aucun élément anormal.

Le diagnostic porté est tumeur du lobe frontal gauche, avec propagation à la voie pyramidale.

Un traitement mercuriel est alors essayé sans succès pendant trois semaines. Les jours suivants, l'état du malade s'aggrave peu à peu ; dans la nuit du 12 au 13 novembre, on observe trois crises épileptiformes, débutant par le côté droit de la face, puis se généralisant et s'accompagnant alors de perte de connaissance, de morsure de la langue et d'émission involontaire d'urines.

Le *16 novembre*, l'hémiplégie droite est maintenant complète, c'est une paralysie flasque avec abolition du réflexe rotulien. Les deux réflexes rotuliens sont donc abolis ;

les réflexes achilléens sont seulement affaiblis. Les réflexes cutanés, abdominaux et crémastériens sont abolis à droite, mais persistent à gauche; il n'y a toujours pas de signe de Babinski.

On observe un nouveau phénomène très important, une hémihypoesthésie de tout le côté droit à la piqûre, moins accentuée sur la face et le tronc. L'obnubilation intellectuelle du malade interdit de rechercher la sensibilité au contact et à la température ainsi que l'état des sensibilités profondes.

Le malade, en effet, est actuellement dans un état de torpeur complète ; en général, il est, le front dans ses mains, en proie à une céphalée violente et ne répond plus aux questions ; il comprend cependant encore des ordres, tels que : tirez la langue, donnez-moi la main, etc. Par moments, lorsque la céphalée diminue, le malade semble un peu se réveiller, mais, même dans ses meilleurs moments, il dit à peine quelques mots et ne répond qu'aux questions répétées.

Il ne demande plus le bassin et perd maintenant ses urines et ses matières.

L'examen du fond de l'œil révèle une légère stase papillaire.

Au commencement de décembre, les vomissements et les crises épileptiformes cessent, la céphalée reste toujours intense.

L'hémiplégie droite et l'hémihypoesthésie du même côté persistent sans changement, le tremblement également.

Le côté gauche, à part l'abolition des réflexes des membres inférieurs, est absolument normal.

Au point de vue intellectuel, le plus souvent la torpeur est absolue, parfois le malade paraît comprendre quelques questions simples, toutefois, s'il y répond, ce n'est que par monosyllabes.

Il meurt dans le gâtisme le plus complet le 27 décembre 1905.

Examen anatomique. — Au point de vue macroscopique, le cerveau ne paraît pas déformé; les méninges en aucun endroit ne sont adhérentes ni ne présentent trace d'épaississement quelconque.

Sur la face externe de l'hémisphère gauche, on note que certaines circonvolutions sont anormales d'aspect. En effet, à ce niveau, le tissu cérébral est plus jaune avec quelques points rouges foncés; sa consistance est beaucoup plus molle que dans les endroits sains. Cette modification morphologique affecte la partie inférieure de la pariétale ascendante, le pied de P^2, ainsi que le segment inférieur de la frontale ascendante.

Les deux hémisphères sont séparés par une section vertico-sagittale divisant le corps calleux. Préalablement à cette section, on avait détaché pédoncules et protubérance, dont l'aspect était normal. Cette coupe verticale et sagittale inter-hémisphérique montre qu'il existe au centre du cerveau une tumeur dont la couleur rappelle celle que nous avons constatée sur les circonvolutions pariétales. Le tissu qui la compose est mou, diffluent, jaune, dans la plus grande partie de la tumeur ; il est semé, çà et là, de points rouges irréguliers manifestement dus à des ruptures vasculaires ou à des dilatations des vaisseaux sanguins.

Au point de vue de son siège, cette tumeur occupe les *deux tiers antérieurs du*

Figure 1

Figure 2

H. Delarue, Editeur

Fig. 1. — Face interne de l'hémisphère droit. — Destruction des deux tiers antérieurs du corps calleux. — Extension de la tumeur à la partie antérieure de la circonvolution du corps calleux *(Cas I)*.

Fig. 2. — Coupe horizontale des deux hémisphères. — Prolongement de la tumeur dans le lobe frontal gauche. — Noyau secondaire sur les circonvolutions pariétales *(Cas I)*.

corps calleux, le bec et le genou sont absolument détruits. En bas, elle s'arrête à la lame terminale. Les piliers antérieurs de la voûte et la cloison transparente susjacente sont transformés en tissu néoplasique. En haut, l'étendue de la tumeur dépasse les limites du corps calleux et envahit, dans sa moitié antérieure, la circonvolution du corps calleux, s'arrêtant nettement au sillon calloso-marginal qui partage en deux cette circonvolution (pl. XII, fig. 1).

Les coupes macroscopiques horizontales du cerveau montrent exactement les limites de la tumeur, grâce à la différence de coloration du tissu sain et du tissu néoplasique. La section horizontale passant exactement au-dessus du corps calleux fait voir que la tumeur, partant de cet organe comme centre, irradie dans la substance blanche des deux hémisphères, mais inégalement et plus à gauche qu'à droite.

Du côté droit, l'envahissement s'arrête à un centimètre en dehors du point où les fibres calleuses s'engagent dans le centre semi-ovale; du côté gauche, l'extension de la masse néoplasique se fait jusque vers les circonvolutions frontales internes, sans toutefois les atteindre, si ce n'est une minime partie de la première circonvolution frontale.

La section sous-jacente pratiquée en plein corps calleux montre que la tumeur occupe toute l'étendue du genou transversalement, qu'en arrière, elle prend la cloison transparente et les piliers antérieurs de la voûte. En avant, comme dans les régions sous-jacentes, on constate l'envahissement d'une partie du lobe frontal par la tumeur. Celle-ci intéresse exclusivement la circonvolution frontale interne. Sur la pariétale ascendante et le pied de P^2, on remarque le noyau néoplasique déjà visible sur la face externe de l'hémisphère (pl. XII, fig. 2).

Ce noyau n'infiltre pas profondément la substance cérébrale et s'arrête immédiatement au-dessous des circonvolutions qu'il détruit.

La troisième coupe passe par le lieu d'élection et représente la coupe de Flechsig. La tumeur occupe toujours tout ce qui représente les fibres antérieures du corps calleux, les deux piliers antérieurs de la voûte; le prolongement frontal gauche est ici ce qu'il était plus haut. Quant au noyau pariétal, il s'étend en arrière, de manière à occuper le tiers antérieur de P^2. Sur cette coupe, comme sur les précédentes, la couche optique, les corps striés sont intacts.

Les ventricules latéraux ne sont pas dilatés. Les plexus choroïdes sont entièrement normaux et n'adhèrent en aucun point à la tumeur.

Histologie pathologique. — Deux points sont à considérer : 1° la nature de la tumeur ; 2° les altérations que sa présence a déterminées dans le cerveau.

Les coupes faites en différents points ont montré, à de minimes différences près, que les éléments et l'architecture de cette tumeur étaient les mêmes partout. Les cellules sont petites, arrondies, ou, plus souvent, fusiformes, orientées en divers sens. Les noyaux sont également arrondis pour les éléments dont le protoplasma est assez abondant, et fusiformes pour ceux dans lesquels il est plus rare.

Ces cellules néoplasiques sont séparées par un tissu interstitiel nettement fibrillaire. En effet, par l'éosine-orange-bleu de toluidine, on reconnaît, entre les cellules, un feutrage formé de filaments entre-croisés colorés en rouge ; ces fibrilles onduleuses

sont fines et on n'a pas, sur les préparations, rencontré les grosses fibrilles de la névroglie cérébrale normale. Sur presque toutes les coupes, on remarque de nombreux vaisseaux gorgés de sang ; certains sont dilacérés et on voit, par une effraction de leurs parois, sortir les globules rouges.

Sur plusieurs points, la tumeur est désagrégée par cette irruption sanguine et remplacée par de grands placards rouges hémorragiques. La paroi de ces vaisseaux est formée par des cellules allongées, fusiformes, endothéliales.

Ainsi que le faisait présumer l'examen macroscopique, la tumeur s'étend, sans aucune ligne de démarcation nette, dans le territoire en apparence respecté. Sur les confins de la tumeur, le microscope fait voir l'extension au tissu cérébral sain de la prolifération névroglique ; les cellules nerveuses apparaissent atrophiées, mais reconnaissables au milieu des nombreuses fibrilles névrogliques néoformées.

Il s'agit donc ici d'un gliome à cellules fusiformes avec, comme particularité, un développement excessif des vaisseaux dont les parois friables se sont laissées, en beaucoup de points, dilacérer par la pression du sang.

Pour ce qui est de l'influence de la tumeur sur les centres nerveux, voici ce que l'on constate :

Sur des coupes de tout l'hémisphère gauche, préalablement durci par le liquide de Müller, on voit que les fibres du centre semi-ovale sont diminuées de nombre, surtout dans la moitié antérieure. La tumeur, débordant en haut le corps calleux, détruit en avant le cingulum (faisceau d'association réunissant les circonvolutions des faces externe et interne du lobe frontal à celles du lobe temporal), ainsi que le faisceau occipito-frontal, dont les fibres prennent naissance dans les circonvolutions frontales et irradient dans la face externe du lobe temporo-occipital (pl. XIII, fig. 1).

Sur les circonvolutions frontales externes, surtout sur la deuxième frontale, sur les circonvolutions pariétales laissées indemnes par le noyau secondaire, on remarque une dilatation des vaisseaux et de petits foyers hémorragiques.

Ces lésions occupent la substance grise et la substance blanche des circonvolutions. Après action de l'hématoxyline, suivant la méthode de Weigert, on constate qu'au niveau de ces foyers les fibres radiaires ont disparu, ainsi que les fibres de projection émanées de l'écorce cérébrale.

On constate également, et cela sur toute l'écorce, mais avec une prédominance sur les circonvolutions frontales et pariétales, l'atrophie des fibres tangentielles d'Exner.

Pour ce qui est de la moelle, la méthode de Marchi a montré les lésions des cordons postérieurs décrites par Batten et Collier, et dans l'appareil radiculo-ganglionnaire, j'ai observé cette dislocation de la trame conjonctivo-vasculaire sur laquelle j'ai insisté à plusieurs reprises dans diverses publications [1].

* * *

L'histoire clinique du deuxième malade R... est plus intéressante, parce

1. Voir dans ce volume *la Compression radiculo-médullaire dans les tumeurs de l'encéphale* (même partie, chap. III).

que les phénomènes pathologiques ont présenté plus d'individualité et m'ont permis de porter un diagnostic de localisation exacte pendant la vie du malade.

C'était un homme de quarante ans, instituteur dans une petite ville de la banlieue parisienne; dans ses antécédents de famille, il est bon de noter que son père est mort d'un cancer de l'intestin; sa mère et un frère, âgé de trente ans, sont morts de bacillose pulmonaire. Le malade aurait eu dans son enfance, à l'âge de trois ans, une légère hémiplégie gauche qui a disparu complètement au bout d'un an, mais a laissé comme trace un strabisme externe de l'œil gauche; il n'y a aucun autre phénomène pathologique digne d'être noté dans la vie antérieure du malade; il ne présente aucun stigmate de syphilis, ni d'alcoolisme; il est marié depuis l'âge de vingt-deux ans à une femme bien portante. Un peu avant le début des accidents, on peut noter une grosse perte d'argent qui l'a beaucoup préoccupé et un long surmenage professionnel. C'est pendant cette période de surmenage, où il avait à faire la classe à près de quatre-vingts élèves à la fois, que sont apparus les premiers accidents, au mois de juillet 1905.

Ces accidents ont, pendant longtemps, consisté uniquement en des troubles psychiques, que son frère, un homme fort intelligent qui vit presque constamment avec lui, m'a parfaitement décrits; ce fut d'abord un manque de liaison dans les idées, le malade passait sans transition d'un sujet à un autre et répondait à côté lorsqu'on lui posait une question. Ces troubles, d'abord très légers, augmentèrent peu à peu; il s'y joignit quelques bizarreries d'allure et de caractère; cependant on peut dire que jusqu'au mois de mars 1906 personne ne s'en apercevait et le malade continua à se surmener en faisant sa classe. A cette époque, sa mémoire commença à baisser d'une façon inquiétante; il lui arrivait fréquemment de partir faire une commission et, en chemin, de ne plus savoir ce qu'il voulait; dans une conversation il répétait plusieurs fois les mêmes phrases; au mois d'avril, il recopia trois fois de suite, sans s'en apercevoir, une pièce administrative que lui avait demandée son directeur. Vers la même époque, son caractère changea; d'une nature douce, il devint irritable; il s'emportait à tous propos contre sa femme et sa fille. Il commença à présenter quelques excentricités dans ses manières et dans sa tenue; un jour, il saluait des inconnus et ne reconnaissait pas ses amis; une autre fois, il sortait par la pluie en bras de chemise et en pantoufles; certains de ses actes étaient même parfois tout à fait ridicules, témoin ce jour où il débourra gravement sa pipe sur une côtelette qu'on lui servait.

A la même époque — avril 1906 — il commença à avoir une certaine difficulté à marcher; parfois il titubait comme un homme ivre; le 28 avril, son entourage remarqua un léger degré de parésie gauche; le malade laissait échapper tout ce qu'il tenait de la main gauche, il traînait la jambe du même côté; cette parésie diminua, d'ailleurs, les jours suivants, mais dès le lendemain apparut pour la première fois une céphalée paroxystique qui siégeait surtout dans la région occipitale droite.

Dans les premiers jours du mois de mai, le malade se mit de nouveau à traîner la jambe gauche : la parésie augmenta assez rapidement les jours suivants et s'étendit au bras. Les troubles psychiques étaient restés à peu près sans changement depuis le

mois d'avril; cependant, le caractère s'était de nouveau modifié, la mauvaise humeur avait fait place à une indifférence et à une insouciance remarquables.

Le 15 mai, le malade fut admis à la Salpêtrière.

Dès l'entrée, on essaya un traitement mercuriel assez intense qui n'amena aucune amélioration. La céphalée, cependant, diminua et, jusqu'au 1er juin, le malade n'en présenta que trois crises : la première, le 20 mai, amena, à sa suite, une série de vomissements à type cérébral. L'hémiparésie gauche augmenta assez rapidement; les troubles mentaux persistèrent et il s'y ajouta un certain degré d'obnubilation intellectuelle générale.

État du malade le 1er juin 1906, où il fait l'objet d'une leçon du vendredi. — Le malade présente une hémiparésie gauche, accentuée surtout au niveau de la jambe qui est plus prise que le bras; il y a peu de chose à la face. Il existe, en même temps, un hémitremblement gauche assez léger et une hémiataxie considérable, un peu plus prononcée au bras et s'exagérant encore par l'occlusion des yeux. Le malade ne peut rester debout immobile, même en écartant un peu les jambes; il est alors attiré vers la gauche et manque de tomber. Mais il n'y a pas de signe de Romberg, ni aucun des symptômes de l'asynergie cérébelleuse.

Le côté gauche présente des signes de spasmodicité évidente; tous les réflexes sont exagérés aux membres supérieur et inférieur, toutefois il n'y a pas de trépidation spinale et le signe de Babinski est négatif.

Il existe quelques crampes dans le bras et la jambe gauches, mais ces phénomènes sont légers. Au point de vue de la sensibilité cutanée, on observe une hémihypoesthésie de tout le côté gauche aux trois modes : tact, douleur, température. L'anesthésie prédomine au niveau des extrémités pour diminuer à mesure que l'on remonte vers la racine des membres; elle cesse un peu avant la ligne médiane; sur le thorax l'abdomen et la face, ce n'est qu'une hypoesthésie légère. Les sensibilités profondes sont également fort touchées à gauche, depuis les articulations de la main jusqu'au coude, aussi bien la sensibilité articulaire que le sens des attitudes segmentaires et la notion des mouvements passifs. La sensibilité osseuse au diapason est, par contre, peu troublée; elle est simplement exagérée au niveau des os de la main et de l'avant-bras où les vibrations éveillent une sensation douloureuse. La perception stéréognostique est complètement abolie du côté gauche et c'est à peine si le malade sent qu'il a quelque chose dans la main.

Il semble bien que le côté droit ne soit pas tout à fait normal et qu'il y ait un certain degré de faiblesse musculaire prédominant surtout au niveau des extenseurs, à l'avant-bras, et des fléchisseurs dorsaux, à la jambe, et en même temps un peu de maladresse pour les mouvements délicats. Les réflexes tendineux sont normaux à droite et il n'existe, de ce côté, aucun trouble de la sensibilité.

La percussion du crâne est un peu douloureuse au niveau de la région occipitale droite. On n'observe pas le bruit de pot fêlé.

La vue du malade est parfaitement conservée, et, à part le strabisme externe gauche datant de l'enfance, il semble n'y avoir aucun phénomène oculaire. Cependant, les pupilles, en myosis, sont immobiles à la lumière et à l'accommodation; il y a un léger

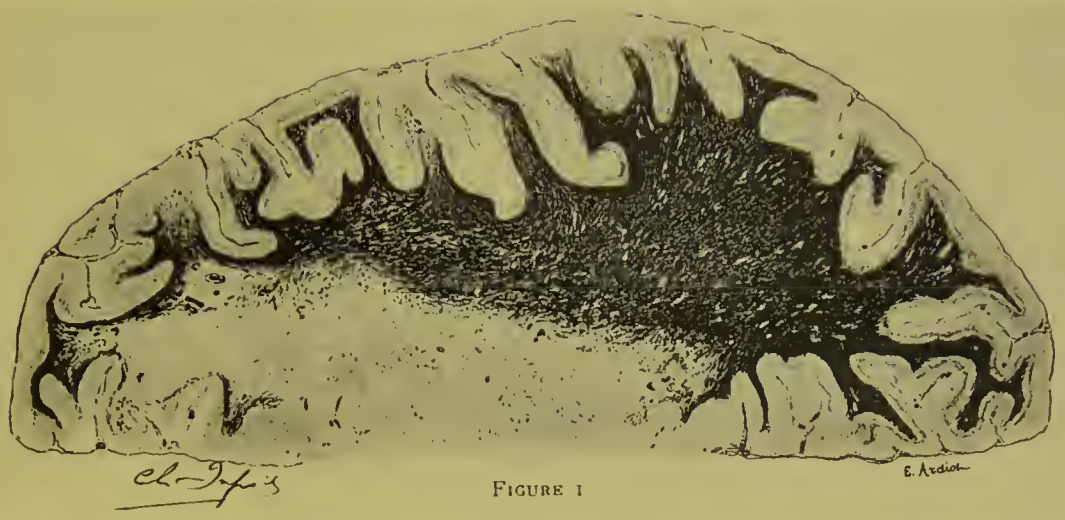


Figure 1

Figure 2

Figure 3

H. Delarue, Éditeur

Fig. 1. — Coupe de l'hémisphère gauche. — Méthode de Weigert. — Infiltration néoplasique du centre ovale; destruction du faisceau occipito-frontal et du cingulum. — Raréfaction des fibres du plexus d'Exner (*Cas I*).

Fig. 2. — Face interne de l'hémisphère droit. — Le corps calleux est détruit à sa partie postérieure par la tumeur qui se prolonge profondément (*Cas II*).

Fig. 3. — Coupe de Flechsig, hémisphère droit. — La tumeur envahit la couche optique, la partie postérieure du bras postérieur de la capsule interne, sectionne les radiations thalamiques et le faisceau longitudinal inférieur (*Cas II*).

degré de stase papillaire; enfin l'examen du champ visuel montre l'existence d'une hémianopsie temporale gauche homonyme.

Les autres organes des sens sont normaux. Le liquide céphalo-rachidien est limpide et ne contient aucun élément anormal. Au point de vue psychique, on observe une obnubilation intellectuelle, maintenant assez considérable, variant avec la céphalée et semblant en rapport avec elle. Mais il existe d'autres troubles qu'on remarque mieux en dehors des crises de céphalée : la mémoire est très diminuée, surtout pour les faits récents; le raisonnement et le jugement paraissent assez bien conservés et l'on n'a pas occasion de constater les excentricités et les bizarreries sur lesquelles nous avons insisté au début; cependant, il faut noter le manque de liaison et le décousu de sa conversation, il se contredit souvent à quelques minutes d'intervalle. On est frappé de la placidité avec laquelle il envisage sa situation; selon son expression, il prend tout du bon côté, mais c'est plutôt de l'insouciance qu'une véritable euphorie.

Le diagnostic porté est *tumeur du corps calleux, envahissant la couche optique droite.*

L'état du malade s'aggrava rapidement dès les premiers jours du mois de juin; la céphalée devint intense, elle était alors surtout frontale; l'obnubilation intellectuelle fit des progrès rapides ainsi que la parésie du côté gauche qui devint une paralysie totale.

Les 12, 13, 15 juin, on nota des crises de vomissements s'effectuant sans effort. Le 16, au matin, le malade était dans une torpeur complète et répondait à peine aux questions. A onze heures, en avalant une cuillerée de bouillon, il fut pris d'un ictus subit et tomba dans le coma. Examiné à ce moment, on constate une raideur marquée de tout le côté gauche, avec ébauche de signe de Babinski ; le pouls est régulier, à 90 pulsations à la minute; la pupille de l'œil droit est en mydriase, la pupille gauche est restée en myosis, comme habituellement. Au bout de vingt minutes, le malade commence à se réveiller et à remuer le côté droit, la mydriase de l'œil droit fait place au myosis.

Cette crise ne se renouvelle pas, mais le malade meurt le 17 juin.

Examen anatomique. — L'encéphale n'est pas augmenté de volume; les méninges sont saines, sans adhérences. Les circonvolutions externes sont normales.

La séparation des hémisphères, par une coupe verticale et sagittale divisant le corps calleux, fait voir qu'il existe une tumeur au centre du cerveau. Cette tumeur occupe le *tiers postérieur du corps calleux* et s'arrête, en arrière, à la partie inférieure du bourrelet. Ce dernier, envahi à sa partie supérieure, est entièrement libre par son bec. Mollasse d'une manière générale, la tumeur est d'une couleur jaunâtre, sillonnée par un grand nombre de placards hémorragiques (pl. XIII, fig. 2).

La tumeur n'a pas déterminé de dilatation ventriculaire, les plexus choroïdes et la toile choroïdienne qui les contient n'adhèrent en aucun endroit à la masse néoplasique.

Sur une coupe horizontale, passant au-dessus du corps calleux, on voit que si l'hémisphère gauche est intact, l'hémisphère droit est occupé, en son centre, par une tumeur molle et friable, tout à fait analogue à celle qui détruit le corps calleux. Cette masse se

limite à la moitié postérieure du centre semi-ovale, affleurant les circonvolutions, aussi bien en dedans qu'en dehors, mais ne les détruisant pas.

La coupe qui sectionne le corps calleux montre que, du côté gauche, ce néoplasme se limite strictement au territoire des fibres calleuses et ne s'étend pas dans le centre ovale. Les piliers postérieurs de la voûte sont intéressés seulement dans leur partie postéro-inférieure. Dans l'hémisphère droit, la tumeur est beaucoup plus largement développée et s'étend en dehors à toute la moitié postérieure du centre ovale. Si le tiers postérieur du corps calleux lui-même est seul détruit par la tumeur, celle-ci interrompt en outre la moitié postérieure des radiations calleuses émanées de la partie moyenne du corps calleux dans leur passage au niveau du centre ovale.

Sur les coupes pratiquées au-dessous du corps calleux, on constate que l'infiltration néoplasique s'étend aux deux piliers postérieurs de la voûte et se prolonge dans la substance blanche du lobe occipital. La corne occipitale du ventricule latéral est diminuée de volume et située en plein tissu néoplasique.

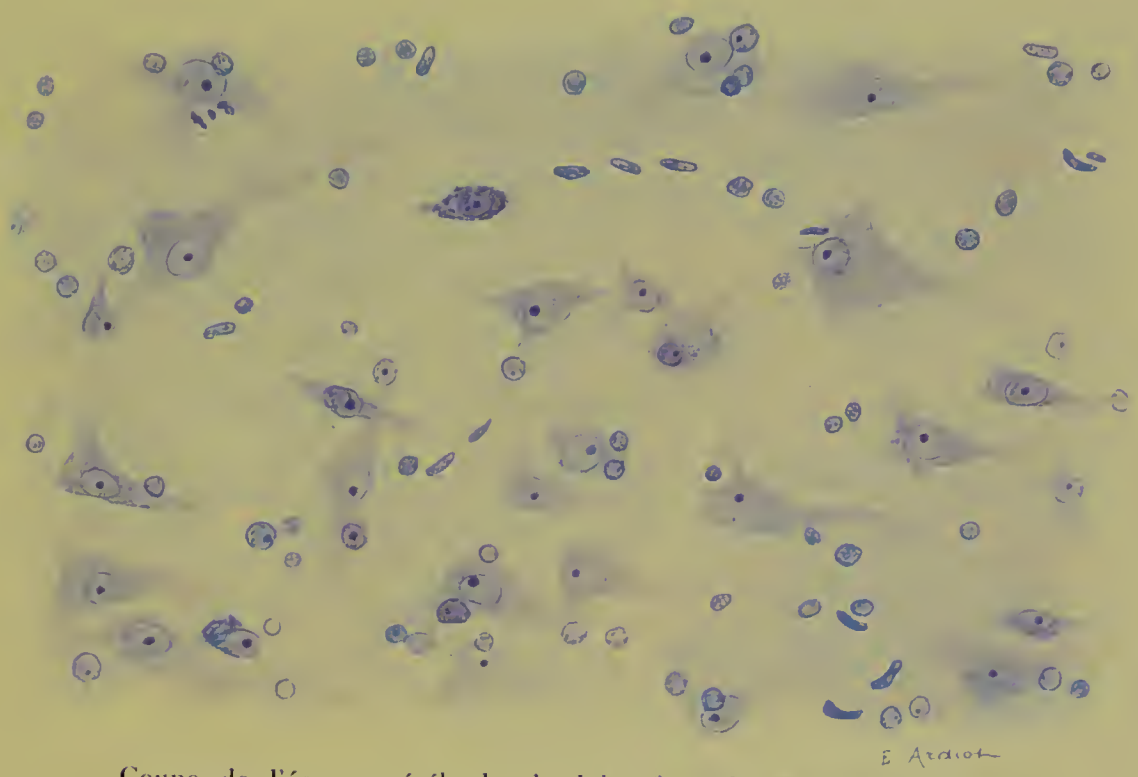
Les circonvolutions externes et internes ne présentent rien d'anormal : il en est de même, d'ailleurs, dans les coupes sus et sous-jacentes.

Sur la coupe de Flechsig, au lieu d'élection, la tumeur occupe la partie située entre les circonvolutions de la face externe et le ventricule latéral, s'avançant en avant dans la couche optique. Celle-ci est transformée, dans sa moitié postérieure, en une masse mollasse et jaunâtre avec un piqueté hémorragique des plus nets ; le *tiers postérieur de la capsule interne* est également remplacé par du tissu néoplasique. La capsule externe et le noyau lenticulaire sont indemnes (pl. XIII, fig. 3).

Histologie pathologique. — Comme dans le cas précédent, je considérerai successivement : 1° la nature de la tumeur ; 2° les désordres apportés par sa présence dans la structure de l'encéphale.

J'ai examiné, sur des points très différents d'aspect et de situation, la structure de cette masse néoplasique. En de certaines régions, on remarque de larges espaces constitués par une substance grenue se colorant en rose après l'action de l'éosine-orange-bleu de toluidine ou de l'éosine-hématéine ; autour de ces espaces, les vaisseaux sont dilatés, entourés d'un grand nombre de leucocytes mono et surtout polynucléaires. Ces zones répondent à des parties dégénérées de la tumeur, et la diapédèse qui se remarque sur les vaisseaux est un fait de réaction banale dans les tissus en voie de désintégration. Dans les points où le tissu néoplasique n'est pas dégénéré, on constate que les éléments constitutifs sont irréguliers et polymorphes. A côté de cellules rondes et de moyenne dimension se trouvent des éléments énormes, à protoplasma fortement granuleux, contenant un grand nombre de noyaux irréguliers. Dans certaines cellules, il semble qu'il s'agisse de noyaux séparés et indivis, mais sur d'autres, il est facile de se convaincre que ce n'est là qu'une apparence et qu'en réalité, la cellule ne contient qu'un noyau unique, arrondi bizarrement, présentant des dilatations réunies par des filaments déliés. Dans certains éléments toutefois, mais exceptionnels, il est probable que les noyaux sont bien distincts les uns des autres et que ces cellules gigantesques ont véritablement multinucléées.

Dans une même préparation, on rencontre les aspects nucléaires les plus divers ;



Coupe de l'écorce cérébrale du lobe frontal. Méthode de Nissl : chromatolyse, déplacement des noyaux des grandes cellules pyramidales, atrophie de quelques éléments, réaction névroglique (cas II).

en général, il s'agit de noyaux extrêmement volumineux et irréguliers, boursouflés. Entre ces éléments se trouve une substance granuleuse amorphe. Sur les confins de la tumeur, on voit que celle-ci n'est nullement distincte du tissu nerveux voisin, qu'elle l'infiltre, au contraire, d'une manière active. Entre les fibres nerveuses s'engagent de nombreuses cellules à noyaux volumineux, celles-ci sont très rares dans la substance grise. Les vaisseaux sanguins sont très abondants, dilatés pour la plupart; certains sont rompus et sont au centre de placards hémorragiques. La paroi de ces vaisseaux est extrêmement mince, réduite le plus souvent à un endothélium.

La méthode de Nissl, pratiquée sur les coupes des circonvolutions frontales, occipitales, temporales et rolandiques, m'a permis, néanmoins, de constater des altérations cellulaires indéniables. Sur les circonvolutions voisines de la tumeur, les cellules pyramidales sont aplaties, tassées, les prolongements se colorent moins bien. Sur les circonvolutions éloignées, on remarque qu'un très grand nombres d'éléments sont en chromatolyse surtout centrale; le noyau est presque décoloré entièrement et le nucléole déplacé excentriquement. La réaction névroglique péricellulaire est peu développée (pl. XIV).

Je ferai remarquer, en dernier lieu, que, contrairement au premier cas, il n'existait pas de lésions vasculaires notables dans les circonvolutions.

Résumé anatomo-clinique des deux cas

Chez le premier malade P..., un homme de cinquante-huit ans, les phénomènes ont eu un début brusque en apparence, par un ictus, laissant à sa suite une hémiparésie droite légère qui a augmenté progressivement; dès après l'ictus, il y a eu des troubles intellectuels assez intenses, surtout de l'obnubilation et de la torpeur cérébrale. Les signes de compression générale de l'encéphale ont été assez modérés; il y a bien eu une céphalée assez intense et des vomissements, mais la stase papillaire n'est survenue qu'assez tard et n'a jamais été considérable, tout signe de compression des nerfs craniens a toujours fait défaut. En un mois et demi, l'hémiplégie droite est devenue presque complète; elle s'est accompagnée d'un hémitremblement droit marqué et d'une hémiataxie légère; jamais il n'y a eu de spasmodicité; le signe de Babinski est resté négatif. Très tardivement, aux phénomènes moteurs du côté droit, s'est superposée une hémihypoesthésie. Le côté gauche est resté jusqu'à la fin complètement indemne. Quant aux troubles intellectuels, ils affectaient le caractère d'une diminution globale de l'intelligence, mais sans phénomènes démentiels proprement dits, et, très rapidement, le malade est tombé dans un véritable gâtisme. Quelques crises épileptiformes se sont alors montrées et le malade est mort dans le marasme, trois mois après le début apparent des accidents.

Quant aux lésions constatées du côté du système nerveux, elles consistent essentiellement dans la présence d'une tumeur principale, de beaucoup la plus importante et très probablement la première en date, siégeant sur le corps calleux dans ses deux tiers antérieurs, et comprenant le genou et le bec. En avant, cette tumeur se prolonge dans le lobe frontal gauche et atteint une partie de la circonvolution frontale interne; latéralement la masse néoplasique s'étend dans le centre ovale surtout à gauche, mais n'atteint pas les circonvolutions de la face externe. En bas, on note l'envahissement des deux piliers antérieurs de la voûte et du septum lucidum. Avec cette tumeur coexistait un noyau de moindre importance par son volume, occupant la partie inférieure des circonvolutions frontale et pariétale ascendantes gauches ainsi que le pied de la deuxième circonvolution pariétale.

L'étude des coupes, traitées par la méthode de Weigert, et portant sur tout l'hémisphère gauche, nous apprend que les fibres blanches, qui irradient dans le centre ovale, sont très diminuées de nombre, surtout dans la moitié antérieure. La tumeur intéresse particulièrement les fibres de projection du lobe frontal et aussi, quoique à un degré moindre, les fibres de la couronne rayonnante qui montent vers les circonvolutions pariétales. Il va sans dire que les fibres qui passent dans les deux tiers antérieurs du corps calleux sont pour la plupart détruites. Certains faisceaux d'association tendus entre les diverses parties du même hémisphère sont également atteints; je veux parler surtout du faisceau occipito-frontal et du cingulum. Le premier est sectionné par la tumeur au niveau du lobe frontal, le second au niveau de la partie antérieure du corps calleux. Du côté droit, la tumeur ne se propageant pas vers le centre ovale, ces faisceaux sont respectés.

Outre ces faits, la méthode Weigert montre que les fibres tangentielles du plexus d'Exner sont, d'une manière générale, atrophiées sur les circonvolutions frontales et pariétales; de plus, on remarque que des hémorragies s'étant produites dans les circonvolutions frontales gauches, les fibres qui en émanent sont très diminuées de nombre; par endroits la substance blanche des circonvolutions est absolument claire après l'action de l'hématoxyline. La structure histologique de la tumeur permet de la classer dans le groupe des gliomes à cellules fusiformes.

Chez le deuxième malade, R..., âgé de quarante ans, le début a été beaucoup plus lent et s'est annoncé par des troubles psychiques: il y a eu une période prémonitoire de huit mois environ caractérisée uniquement par des troubles mentaux : affaiblissement de la mémoire, bizarreries dans la manière d'être et la conduite, changement de caractère, manque de liaison dans les idées: ces troubles avaient, en grande partie, échappé à l'entourage: j'ai, en quelque sorte, reconstitué cette période. Le début apparent des accidents s'est fait comme

dans le cas de P..., par des phénomènes moteurs, par une hémiparésie gauche progressive, survenue sans ictus, et qui s'est très rapidement aggravée au point d'être presque totale en un mois et demi. Cette hémiplégie était plus accentuée à la jambe qu'au bras; elle était spasmodique avec exagération de tous les réflexes, mais sans trépidation spinale et sans signe de l'orteil. Elle s'accompagnait d'une hémihypoesthésie, aussi bien des sensibilités superficielles que des sensibilités profondes. Il y avait également une ataxie prononcée et un tremblement léger de tout le côté gauche. Le côté droit n'était pas tout à fait indemne, on y observait quelques phénomènes parétiques.

Les troubles de compression générale de l'encéphale — céphalée, vomissement, stase papillaire — ont été longtemps au minimum et ne se sont développés que vers la fin. Il n'y a jamais eu de crises épileptiformes, sauf tout à fait à la période terminale. Les signes de compression du côté des nerfs craniens ont fait totalement défaut. On a observé, il est vrai, une hémianopsie temporale gauche homonyme, mais c'est là un trouble de la voie optique au niveau du centre ovale.

Quant aux troubles intellectuels, ils ont perdu de leur originalité du jour où sont apparus les premiers phénomènes moteurs; ce qu'on a surtout remarqué alors, c'est une obnubilation intellectuelle progressive rendant très difficile une analyse psychologique un peu fine, de telle sorte, qu'à cette période, le cas de R..., se rapprochait aussi bien au point de vue psychique qu'au point de vue somatique de celui de mon premier malade P... Depuis l'apparition des troubles moteurs et des premiers phénomènes de compression, l'évolution a été rapide; la terminaison fatale s'est montrée au bout de deux mois et demi, sans complication, par les progrès du marasme.

Les traits qui caractérisent au point de vue anatomique ce cas sont les suivants : il s'agit d'une tumeur de nature sarcomateuse, détruisant le tiers postérieur du corps calleux, en ménageant la partie terminale du bourrelet.

L'extension de cette tumeur s'est faite d'une manière absolument asymétrique: laissant presque indemne l'hémisphère gauche, elle envahit le centre ovale droit et détruit sa moitié postérieure; se prolongeant en bas et en dehors, le néoplasme occupe le tiers postérieur du bras postérieur de la capsule interne, les deux tiers postérieurs de la couche optique, la substance blanche du lobe occipital. Certains faisceaux ont été sectionnés par la tumeur : ce sont d'abord les radiations thalamiques et le faisceau longitudinal inférieur du côté droit; car la tumeur, dégénérée et semée de points hémorragiques, occupe toute la substance blanche du lobe occipital. Il en est de même du faisceau occipito-frontal droit, détruit au niveau de la partie postérieure du corps calleux. Je ne saurais être aussi affirmatif pour le cingulum qui a pu persister intact, au moins jusqu'au lobe occipital.

Les coupes des circonvolutions des divers lobes du cerveau ont démontré l'absence de troubles vasculaires et ont fait voir des lésions portant sur les cellules pyramidales : chromatolyse, déplacement du noyau et du nucléole, parfois leur dissolution pour les circonvolutions éloignées de la tumeur; aplatissement, tassement et atrophie de ces éléments pour les circonvolutions voisines du néoplasme.

Physiologie pathologique

Je vais tenter maintenant d'expliquer par les constatations anatomiques les symptômes observés chez ces deux malades.

Mon premier malade P... a présenté des phénomènes assez complexes; la présence de deux tumeurs donne la raison, dans une certaine mesure, de l'erreur de diagnostic commise.

En voyant l'aspect hémorragique de la tumeur, on comprend très bien le début apparent subit des accidents par un ictus; une hémorragie dans la tumeur, plus abondante que les autres, a été la cause de cet ictus. C'est la tumeur principale, en sectionnant les fibres de projection venant des circonvolutions frontales et se rendant dans la capsule interne gauche, qui est la cause de l'hémiplégie observée; il faut également tenir compte, pour expliquer cette hémiplégie, de la compression exercée au niveau de la capsule interne par la masse néoplasique.

On sait que les hémiplégies progressives dans les tumeurs cérébrales ne s'accompagnent pas toujours d'exagération des réflexes.

Ce n'est pas que, dans le cas qui nous occupe, il s'agisse de destruction de la voie pyramidale; en effet, l'examen par la méthode de Marchi a montré que la voie pyramidale est simplement comprimée et non dégénérée. Les lésions des cordons postérieurs et des nerfs rachidiens dans la zone préganglionnaire peuvent, d'ailleurs, rendre compte de la diminution des réflexes tendineux[1] qui, rappelons-le, est bilatérale aux membres inférieurs (abolition des réflexes patellaires et diminution des réflexes achilléens).

La compression légère de la couche optique par le néoplasme ne me paraît pas suffisante pour rendre compte de l'hémitremblement très net et de l'hémiataxie légère de ce malade.

Devons-nous attribuer ces deux phénomènes à l'atteinte du corps calleux lui-même? Je ne le crois pas; cette hémiataxie ne rappelle nullement celle décrite par Zingerlé[2], sous le nom « d'ataxie calleuse »; chez le malade de cet

1. Raymond. *Arch. de neurologie*, 1904. — *Journal des praticiens*, 1906, etc.
2. Zingerlé. *Neurolog. Centralblatt*, 1901.

auteur, il s'agissait d'un défaut de coordination entre les mouvements des deux côtés du corps, ce qui n'est nullement le cas de P... D'ailleurs, la lésion de la voie pyramidale me paraît une explication suffisante, puisqu'on retrouve cette hémiataxie et cet hémitremblement dans des lésions atteignant uniquement cette voie.

La très légère compression de la couche optique gauche ne saurait rendre compte des troubles de la sensibilité, de l'hémihypoesthésie droite constatée chez P... Il semble qu'il faille faire intervenir des troubles d'origine corticale, siégeant dans la sphère des circonvolutions pariétales, sphère sensitive, comme on le sait bien maintenant.

Peut-être la tumeur secondaire, qui détruit en partie la deuxième circonvolution pariétale et la pariétale ascendante, est-elle pour quelque chose dans ces troubles de la sensibilité, mais ceux-ci me paraissent surtout causés par des lésions vasculaires de l'écorce; d'ailleurs je reviendrai plus loin sur ces lésions vasculaires. Au contraire, c'est au noyau secondaire, qui a atteint le pied de la frontale ascendante dans le cours de son développement, que je suis porté à attribuer les crises épileptiformes du malade, crises qui débutaient par le côté droit de la face. A ce propos, il convient de remarquer que les troubles qui sont notoirement sous la dépendance de cette deuxième tumeur ont apparu tardivement, ce qui justifie l'hypothèse qu'il s'agit là d'un noyau secondaire.

Aucune des deux tumeurs n'ayant tendance à se développer vers la base, les voies optiques étant intactes, on comprend l'absence de tout signe du côté des nerfs craniens et de tout symptôme oculaire.

Quant aux troubles mentaux, ceux que j'ai notés n'avaient rien de très caractéristiques; c'étaient, portés au maximum, ceux que l'on observe dans les tumeurs cérébrales.

J'ai fait toute une série de constatations anatomiques qui pourraient permettre de les expliquer, mais entre lesquelles il y a un départ à établir. Tout d'abord, si la propagation de la tumeur à l'intérieur du lobe frontal droit a joué un certain rôle, il n'a pu être qu'assez limité; mais il y a une destruction complète du faisceau occipitofrontal, une atteinte importante du cingulum et enfin le corps calleux est touché dans ses deux tiers antérieurs : voilà des lésions anatomiques qui justifieraient la présence de troubles mentaux : toutefois, en me fondant sur les examens des auteurs[1], sur le cas de mon deuxième malade R..., je me demande si les lésions de ces organes ne donnent pas lieu à des troubles psychiques d'autre nature, troubles qui, dans ce cas, ont pu passer inaperçus, masqués qu'ils étaient par la torpeur cérébrale, le

1. Schuster, *loco citato*.

malade ayant été trop tardivement examiné. Je crois plutôt que c'est l'atrophie des fibres du centre ovale et des circonvolutions, atrophie qu'on observe très nettement par la méthode de Weigert, qui joue le rôle prédominant. Cette atrophie est due, d'ailleurs, en grande partie aux troubles circulatoires au niveau de l'écorce; en effet, les lésions vasculaires ne s'observent pas seulement dans la zone pariétale gauche où elles rendent compte de l'hémianesthésie, mais aussi dans la zone frontale.

Elles consistent en des dilatations excessives et en des ruptures vasculaires. Aussi bien au niveau des circonvolutions pariétales que des frontales externes, surtout sur la deuxième frontale, les vaisseaux de la substance grise sont extrêmement distendus, gorgés de sang; les vaisseaux, tortueux, irrégulièrement dilatés, ne présentent pas de modifications histologiques de leurs parois; certains vaisseaux ont cédé sous la pression du sang et des nappes hémorragiques infiltrent par endroits une ou plusieurs circonvolutions, aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche. Il n'est pas étonnant de rencontrer une atrophie très nette des fibres de la substance blanche de ces circonvolutions, sectionnées qu'elles ont été par ces foyers hémorragiques. La présence de ces lésions des vaisseaux explique encore l'atrophie des fibres de Tuczeck (fibres tangentielles) que j'ai constatée; pour amener leur destruction, la présence de nombreux points hémorragiques suffit amplement.

J'ai d'ailleurs, insisté autrefois[1], à plusieurs reprises, sur les troubles cérébraux et la démence dans les tumeurs du cerveau et attribué leur production à la dégénérescence du cingulum et à l'atrophie des fibres tangentielles et des fibres de la couche moyenne de l'écorce.

Reste le fait de l'évolution des accidents en trois mois; on ne peut admettre qu'un glome, même avec les nombreuses hémorragies qui le sillonnent, ait évolué aussi rapidement; il y a eu évidemment une période latente, tant que la tumeur a été strictement calleuse; l'hémiplégie, lorsqu'elle est apparue, a montré l'envahissement du centre ovale.

Cette première période a-t-elle été absolument latente? c'est un point que je discuterai plus loin.

Chez le second malade, R..., une tumeur unique rend très bien compte de tous les phénomènes cliniques.

L'hémiplégie gauche trouve une explication dans la compression de la capsule interne droite et de la couche optique dont les deux tiers postérieurs sont envahis par la tumeur. Il y a même une destruction par le néoplasme du tiers postérieur de la capsule interne. Faut-il voir là l'explication de cette particularité que l'hémiplégie était plus intense au niveau de la jambe et est-

1. Raymond, *Société médic. des hôpit.*, 24 juin 1892. — *Archives de neurologie*, octobre 1893.

ce là un fait en faveur des localisations au niveau de la capsule interne? je n'oserais l'affirmer; la couronne rayonnante est également prise, mais peu, dans sa partie antérieure motrice; la lésion capsulaire suffit, d'ailleurs, à expliquer l'hémiplégie motrice. On conçoit qu'une hémiplégie de cette origine ne s'accompagne pas du signe de Babinski. Les troubles de la sensibilité, que j'ai observés chez R..., sont évidemment d'origine thalamique; ces troubles, atteignant les sensibilités profondes aussi bien que les sensibilités superficielles, diminuant d'intensité à mesure que l'on remonte vers la racine du membre, l'hémiataxie prononcée et l'hémitremblement léger qui les accompagnent, c'est bien là un syndrome thalamique presque pur; et d'ailleurs, la tumeur détruit dans la couche optique les zones, noyau postérieur et noyau externe, qu'on a montrées récemment être le siège anatomique du syndrome thalamique [1].

La couronne rayonnante, plus atteinte dans sa partie sensitive que dans sa partie motrice, peut jouer un rôle dans la production des troubles de la sensibilité; il est en tout cas d'importance secondaire.

La tumeur est assez strictement limitée au cerveau droit; il y a cependant quelques troubles du côté droit du corps, mais ces troubles, très légers d'ailleurs, sont vraisemblablement expliqués par la compression de l'hémisphère gauche du fait de la tumeur.

J'attire l'attention sur la céphalée qui, pendant toute la période de début, occupait la région occipitale gauche; je la crois en rapport avec le siège de la tumeur à la partie postérieure et gauche du corps calleux.

Comme dans le cas de P..., il n'y avait aucun symptôme du côté des nerfs craniens, puisque la tumeur ne se propageait pas vers la base. Il n'y avait pas davantage de propagation au niveau de l'écorce, c'est pourquoi les crises épileptiformes ont été fort rares.

Les phénomènes oculaires sont d'une interprétation assez délicate; je m'explique assez mal l'immobilité des pupilles à la lumière et à l'accommodation, l'examen histologique a montré simplement la dilatation de la gaine du nerf optique et une stase moyenne sans atrophie. En revanche, l'hémianopsie temporale gauche homonyme reconnaît évidemment pour cause la destruction complète par la tumeur des radiations thalamiques dans le lobe occipital.

Les troubles psychiques se sont présentés sous deux aspects différents : des troubles mentaux particuliers, précoces, et une obnubilation intellectuelle générale, tardive. Cette obnubilation intellectuelle s'observe habituellement

1. Dejerine et Roussy. *Société de neurologie*, juin 1906 — Roussy. La couche optique. Le syndrome thalamique. (*Thèse de Paris*, 1907.)

dans les tumeurs cérébrales, surtout à la période terminale. Ce n'est pas ici le lieu de discuter la cause et la nature des lésions de cet ordre[1]. Est-ce un processus dû uniquement à la compression, ou bien un élément toxique entre-t-il en jeu; les lésions des vaisseaux ou, au contraire, celles des cellules ou des fibres jouent-elles le rôle prédominant? Voilà autant de problèmes intéressants que je me contente d'indiquer sans les résoudre. Disons, cependant, que chez R..., on n'observe pas les lésions vasculaires si frappantes chez notre premier malade, et qu'au contraire les cellules pyramidales des circonvolutions même éloignées de la tumeur présentent de notables altérations.

Restent à expliquer les troubles mentaux spéciaux, sur lesquels j'ai insisté en rapportant l'observation clinique du malade; ces troubles ont été précoces, c'est une raison de plus pour ne pas invoquer à leur sujet une lésion de l'écorce; je les crois bien en rapport avec la lésion du corps calleux et de ses radiations et du faisceau occipito-frontal sous-jacent.

Pour ce qui concerne l'évolution du néoplasme, la période de latence, latence relative puisque R... a présenté des troubles psychiques, correspond à la localisation calleuse primitive; dès qu'il y a eu propagation aux noyaux gris et que s'est montrée l'hémiparésie symptomatique, les phénomènes ont évolué très rapidement, ce qui se conçoit du reste, puisqu'il s'agit d'un sarcome à tendance hémorragique, très envahissant.

On voit d'après l'analyse détaillée dont j'ai fait suivre les observations anatomo-cliniques qu'il ne reste dans mes deux cas qu'un minimum de symptômes qui puissent être rapportés à la lésion du corps calleux. Les phénomènes moteurs, sensitifs, ne sont pas sous la dépendance de la tumeur calleuse, mais, ainsi que je l'ai montré, ressortissent à la propagation du néoplasme; des troubles oculaires, les uns reconnaissent la même pathogénie les autres dépendent de la compression générale.

Restent les troubles mentaux. L'obnubilation intellectuelle générale de mon premier malade est due indirectement à la tumeur, mais nullement à sa localisation calleuse; le syndrome mental spécial présenté par R... constitue donc le seul phénomène que je puisse attribuer, avec quelques réserves, à la destruction du corps calleux par le néoplasme.

Considérations anatomo-cliniques

Je viens de montrer que la symptomatologie, à proprement parler *calleuse*, dans mes deux cas de tumeur, se réduisait aux seuls troubles mentaux. Que

1. Dupré et Devaux, *loco citato*.

faut-il penser du syndrome calleux décrit par les auteurs? C'est la question qu'il me reste maintenant à aborder. D'après l'opinion unanime des auteurs, il est d'une extrême fréquence de voir les tumeurs siégeant sur la commissure interhémisphérique se traduire par une perturbation plus ou moins profonde de l'intelligence. Schuster[1] va même jusqu'à dire, dans son traité si documenté sur les troubles psychiques dans les tumeurs du cerveau, qu'on les observe dans tous les cas. Je me demande, à la lecture des observations antérieurement rapportées, s'il n'y a pas un départ à faire parmi les multiples troubles psychiques décrits comme accompagnant une lésion du corps calleux. L'obnubilation intellectuelle d'une part et les phénomènes démentiels d'autre part me paraissent devoir être exclus de cette symptomatologie. J'indiquerai plus loin les raisons anatomiques qui viennent à l'appui de cette opinion. Il ne reste donc comme expression clinique de la lésion calleuse que le syndrome mental si remarquable chez mon deuxième malade R...

Les traits les plus caractéristiques de ce syndrome sont les suivants : c'est, d'abord et avant tout, un manque de liaison dans les idées, une bizarrerie dans les manières et dans les actes, puis des troubles de la mémoire, les événements récents étant le plus vite oubliés; la mémoire topographique peut être également intéressée; enfin, fait sur lequel j'insiste, le caractère est profondément modifié, le malade devient irritable, d'humeur variable et changeante, parfois porté vers l'insouciance. Les sentiments affectifs sont conservés et il n'existe pas d'idées délirantes. L'intelligence du malade peut paraître, à un observateur superficiel, à peu près conservée et faire illusion, c'est ce qui explique qu'à la phase du début de la maladie, alors que se manifestent seulement des troubles mentaux, une tumeur du corps calleux puisse être méconnue complètement ou confondue avec une autre affection.

Plus tard, lorsque se développe la tumeur, le *syndrome calleux* perd de sa netteté, masqué qu'il est par les phénomènes d'obnubilation intellectuelle ou de démence qui viennent s'y superposer. C'est à cette période tardive de la maladie que le premier sujet est entré dans mon service et c'est la raison pour laquelle ce syndrome psychique faisait défaut.

A côté de cette symptomatologie purement psychique d'une tumeur calleuse, il faut peut-être également prendre en considération la céphalée précoce qui marche de pair avec les accidents intellectuels. Il me semble, en particulier, que la céphalée occipitale que R... a présentée dès le début de sa maladie constitue un signe d'une certaine valeur en faveur d'une localisation de la tumeur à la partie postérieure du corps calleux.

En faveur d'une localisation au corps calleux vient s'ajouter l'absence de

1. Schuster, *loco citato*.

tout signe de compression des nerfs de la base. Tous les auteurs ont insisté avec raison, sur la valeur de ce symptôme négatif; le nerf optique peut, dans quelques cas, être en apparence intéressé, c'était le cas de R..., mais nous avons vu qu'il s'agissait d'une lésion portant sur les voies optiques centrales.

A une certaine période de son développement, la tumeur arrive, par suite de l'envahissement des parties voisines et de la compression de l'encéphale, à déterminer toute une série de symptômes variés, moteurs, sensitifs, oculaires.

Les auteurs ont, à mon avis, beaucoup trop insisté sur la valeur de cette symptomatologie d'emprunt qui ne saurait, répétons-le, être considérée à aucun degré comme l'expression d'une lésion du corps calleux[1]. Ce qu'il y a à retenir dans leurs descriptions c'est le caractère de *bilatéralité* des troubles moteurs ou sensitifs, étant donné la situation médiane de l'organe primitivement atteint. Il faut cependant prendre garde que ce caractère manque le plus souvent ou est à peine marqué, la tumeur se développant presque toujours d'une manière asymétrique (c'était le cas de mes deux malades). Parfois aussi la présence de tumeurs secondaires pourrait donner lieu à des troubles bilatéraux.

L'évolution des tumeurs du corps calleux est parfois assez caractéristique: mes deux cas en sont des exemples. Après une longue phase presque latente, ou du moins uniquement constituée par des troubles psychiques, se développent des symptômes multiples indiquant la destruction ou la compression des faisceaux et des centres; cela se conçoit, étant donné les rapports de voisinage du corps calleux avec des organes importants : couche optique, tubercules quadrijumeaux, voies sensitive et motrice, faisceaux d'association.

La marche de la tumeur est directement liée à sa nature; tout au plus, peut-on dire que dès que s'est faite l'extension du néoplasme en dehors du corps calleux l'évolution se précipite.

Au point de vue anatomique, j'ai à envisager successivement l'origine et la nature de la tumeur, puis les lésions secondaires déterminées par elle dans les diverses régions du cerveau; je montrerai ensuite comment on peut comprendre par l'anatomie pathologique les troubles mentaux observés.

On sait que la majorité des tumeurs du corps calleux sont de deux ordres: ou bien des tumeurs malignes, des gliomes, ce sont, de beaucoup les plus nombreuses, ou des tumeurs bénignes, des lipomes[2].

Mon premier cas rentre dans la règle, puisqu'il s'agit d'un gliome à cel-

1. Récemment Giannelli (*Société Lancisienne des hôpitaux de Rome*, 23 juin 1909), à propos, il est vrai, d'un ramollissement, fait encore la confusion entre les symptômes calleux et ceux qui indiquent l'atteinte de régions voisines.

2. Pugliese. *Rivista di frenatria*, 1895. Devic et Paviot. *loco citato*.

lules fusiformes, avec cette particularité d'être extrêmement vasculaire et semé de points hémorragiques; plus spécial est mon deuxième cas, puisque la tumeur, également très vasculaire, était composée de cellules très volumineuses, plurinucléées ou à noyaux énormes, de nature sarcomateuse.

On sait la rareté de cette variété de tumeurs dans le corps calleux, si on la compare à la fréquence des gliomes et, actuellement au moins, il est impossible d'en fournir une raison valable.

Quant à l'origine de ces tumeurs, on la trouve facilement pour le cas de gliome dans la prolifération excessive de la névroglie qui, on le sait, est abondante dans le corps calleux; pour le sarcome, le fait est plus difficile à établir. Cependant, à en juger par mon observation, il faut admettre que c'est bien probablement aux dépens du tissu conjonctif périvasculaire que s'est faite la prolifération cellulaire de la tumeur; j'ai, en effet, insisté sur ce fait que la toile choroïdienne, les plexus choroïdes, les méninges étaient en tous points normaux.

Je veux revenir sur cette question si importante des lésions secondaires créées par le développement de la tumeur dans les différentes régions du cerveau psychique. Malgré les remarquables études consacrées à cette question, c'est uniquement sur mes faits personnels que je discuterai.

Dans le premier cas, j'ai constaté que les fibres tangentielles d'Exner étaient, pour la plupart, détruites sur les circonvolutions frontales et pariétales; en beaucoup d'endroits, il en était de même des fibres radiaires et des fibres de projection. Ces lésions étaient manifestement dues aux troubles vasculaires intenses qu'il était facile de constater sur les circonvolutions éloignées de la tumeur.

Dans le deuxième cas, la méthode de Nissl a fait voir des modifications diverses dans la structure des cellules pyramidales de l'écorce, modifications indépendantes ici de toute altération des vaisseaux.

Enfin, dans les deux cas, par le fait du développement excentrique de la tumeur calleuse et de l'envahissement secondaire du centre ovale, certains faisceaux d'association importants sont intéressés. Le faisceau occipito-frontal est pris chez les deux malades; le cingulum est certainement détruit chez P... et vraisemblablement lésé chez R...

La multiplicité de ces altérations montre assez combien est complexe la pathogénie des troubles mentaux observés dans les tumeurs du corps calleux.

Le néoplasme, en effet, par son développement, tend à ne plus rester strictement calleux et à envahir le centre ovale et certains faisceaux dont les rapports étroits avec le corps calleux expliquent facilement l'altération.

Il reste difficile de distinguer dans de pareilles circonstances, surtout si

l'on tient compte des phénomènes de compression et des troubles vasculaires à distance, ce qui revient, au point de vue des troubles psychiques, aux faisceaux d'association, aux lésions cellulaires de l'écorce, à l'atrophie des fibres tangentielles et radiaires et enfin à la disparition d'une partie plus ou moins étendue des fibres du corps calleux lui-même.

Il était donc de la première importance de préciser exactement, comme j'ai essayé de le faire, les troubles psychiques manifestés par les malades et, parmi eux, de reconnaître ceux dont la précocité et l'originalité indiquent la nature *calleuse*. Il peut ainsi devenir possible d'en étudier la pathogénie.

La torpeur, l'engourdissement cérébral, rencontrés dans les tumeurs situées dans les régions les plus variées de l'encéphale, sont d'une telle banalité qu'ils excluent d'une manière absolue la possibilité de les rattacher à une modification du corps calleux, à supposer qu'ils soient susceptibles de localisation. Selon toute vraisemblance, ces phénomènes me paraissent devoir être rattachés à des troubles fonctionnels probablement d'origine vasculaire dans la corticalité.

Pour ce qui est de l'affaiblissement des facultés intellectuelles, état voisin de la démence, tout donne à penser que ce déficit mental tire son origine des lésions, variables de nature sans doute, mais diffuses du manteau cérébral.

Dans mes deux cas, en effet, des altérations étendues ont été constatées dans les éléments de la corticalité ; leur présence suffit pour expliquer l'affaiblissement mental qui, chez l'un et chez l'autre de ces malades, précéda la terminaison fatale.

Au contraire, les manifestations très spéciales du psychisme à la phase du début me paraissent indépendantes des altérations dont je viens de parler, altérations plus récentes que le développement primitif de la tumeur du corps calleux.

Je suis donc conduit, aussi bien par l'anatomie pathologique que par la clinique, à réserver à la seule lésion de la commissure interhémisphérique le syndrome mental si spécial qui marqua la première phase de la maladie: *je crois donc que lorsque ce syndrome apparaît d'une façon précoce et avec ses éléments caractéristiques, sans adjonction d'autres troubles mentaux ou somatiques, il y a les plus grandes chances pour qu'il s'agisse d'une lésion limitée au corps calleux.*

Je ne puis d'ailleurs affirmer que le syndrome que j'ai décrit soit uniquement dû à une lésion du corps calleux, puisque chez le second de mes malades, celui qui a présenté ce syndrome dans toute sa pureté, il n'est pas sûr que la tumeur, même à son stade de début, ait été strictement calleuse. Il est possible que la lésion du faisceau occipitofrontal ou du cingulum soit

pour une part dans le développement de ces phénomènes psychiques particuliers.

Cette question est pour le moment insoluble ; il faudrait, pour la résoudre, rencontrer une tumeur du corps calleux non infiltrée latéralement dans les hémisphères ; or, étant donnés la direction des fibres commissurales interhémisphériques et les rapports étroits qui existent entre ce système et les voies d'association entre les diverses régions du même hémisphère (faisceau occipitofrontal, cingulum, faisceau arqué, pour ne parler que des principaux), on conçoit la difficulté que rencontre dans sa réalisation une semblable lésion. Plutôt qu'à des tumeurs, il faut s'adresser à des lésions plus limitées, sans tendance à l'extension, comme les hémorragies ou les ramollissements[1]. L'étude de faits de cet ordre, longtemps infructueuse et négative, a conduit récemment Liepmann à établir l'existence et la valeur de l'apraxie motrice ; j'ai la conviction que des cas heureux permettront d'établir la valeur du syndrome psychique que j'ai mis en lumière,

II. — L'apraxie motrice dans les tumeurs du corps calleux

Il a été publié actuellement quatre observations de tumeurs du corps calleux dans lesquelles on a rencontré d'une façon indiscutable des phénomènes d'apraxie motrice.

Les deux premières sont dues à Hartmann[2].

Mais la première, qui a trait à une tumeur qui détruisait simultanément le corps calleux et le lobe préfrontal gauche où siégeait la masse principale et entamait très légèrement le lobe frontal droit, doit être écartée à cause de son tableau clinique complexe et de son extension considérable dans le lobe frontal du côté gauche.

La seconde au contraire est d'extrême importance :

Il s'agissait d'un homme, dont la maladie, qui débuta par des convulsions bizarres, constitua peu à peu le tableau suivant : l'intelligence était restée bonne, le malade était bien orienté dans le temps et dans l'espace et se rendait compte des troubles qu'il présentait; l'idéation était toutefois un peu lente, mais l'attention se montrait

1. Plusieurs observations de lésions limitées au corps calleux ont été récemment publiées à l'étranger, en particulier, en Italie (Forli, *Freniatria*, vol. XXXIII, 1907, p. 544; Ascenzi, *Riv. di patolog. nervos.*, 1908, p. 1; Giannelli, *Policlinico, sez. pratic.*, 1909, p. 243, etc.); leurs auteurs ont surtout discuté la valeur des symptômes dits classiques des lésions calleuses, ou celle de l'apraxie motrice; je ne sache pas qu'ils se soient préoccupés de rechercher le syndrome mental sur lequel j'insiste ici.

2. Hartmann. Beiträge zur Apraxielehre. (*Monatsschrift f. Psychiatrie u. Neurologie*, vol. XXI II. 2 et 3.)

suffisante. Les impressions sensorielles étaient bien perçues et les objets reconnus, mais la lecture et la compréhension des textes lus étaient très mauvaises, l'écriture spontanée et sous dictée, impossible. La copie des dessins, possible à droite, ne l'était pas à gauche. On observait par moments une légère paraphasie.

Au point de vue moteur, alors qu'il n'existait aucune paralysie, les deux côtés du corps se comportaient d'une façon tout à fait différente; alors qu'à droite un ordre donné, soit verbalement, soit par gestes, était exécuté correctement et que l'imitation d'un geste ou le maniement d'un objet se faisaient bien, quoiqu'un peu lentement, à gauche ou bien le malade ne faisait aucun mouvement, ou il l'ébauchait à peine, ou bien encore il exécutait un mouvement amorphe.

Les yeux fermés, les mouvements exécutés avec le membre supérieur droit ne réussissaient pas aussi bien. Les mouvements combinés des deux mains étaient presque impossibles. Il n'y avait pas de troubles de la sensibilité articulaire, car le malade imitait, aussi bien qu'on le peut, la position du bras avec la jambe du même côté, mais il lui était impossible d'imiter la position d'un membre avec celui du côté opposé, et cela ausssi bien d'un côté que de l'autre.

La marche était en outre très gênée, la combinaison normale des mouvements du tronc et des jambes étant troublée.

Deux mois plus tard, le malade mourut, après avoir passé par une période de désorientation et de cécité psychique.

A l'autopsie, on trouva une tumeur ayant détruit l'ensemble du corps calleux et du cingulum, allant du genou au bourrelet, et dont les portions postérieures qui paraissaient les plus récentes avaient envahi la face interne des lobes occipitaux. Les voies motrices et sensitives étaient intactes et, seules, les fibres calleuses présentaient de la dégénérescence secondaire dans les hémisphères.

L'observation rapportée par Van Vleuten[1] concerne un homme qui, dans un état de bonne santé apparente, fut brusquement pris de vertiges et, peu après, montra les signes d'une hyperactivité inquiète et incorrecte : il remarqua lui-même, d'ailleurs, qu'il n'était pas sûr de ses actes. Son intelligence était restée bonne, l'attention parfois difficile à fixer. La compréhension, la répétition et la lecture des mots demeuraient excellentes. La parole spontanée était restée d'abord correcte, puis apparut une certaine difficulté de trouver les mots, s'accompagnant de circonlocutions et de paraphasie verbale, c'est-à-dire de confusion de mots, en somme une espèce d'aphasie amnésique.

Il n'existait à aucun degré de parésie motrice à droite, sauf un léger tremblement s'exagérant dans les mouvements et une certaine impossibilité de relâcher un objet (persévération tonique), les mouvements étaient absolument corrects.

A gauche, lorsqu'on commandait au malade d'exécuter un acte ou un geste, ou bien aucun mouvement ne se produisait, ou bien le mouvement était apraxique. L'imitation des mouvements qu'on faisait devant lui était tout aussi défectueuse. Le malade ne pouvait pas tirer la langue au commandement.

1. Van Vleuten. Linksseitige motorische Apraxie. (*Allg. Zeitschr. f. Psychiatr.*, vol. LXIV, H. 2 et 3, 1907.)

Plus tard, à ce tableau clinique, s'ajouta un certain degré de dyspraxie de la main droite, de l'écholalie, de la dysarthrie par clonus de la langue, de la paramimie et même de l'apraxie idéatoire.

Enfin le malade fut pris d'une hémiplégie droite, et tomba dans la stupeur.

L'autopsie permit de reconnaître comme cause de ces symptômes une tumeur ayant détruit les trois quarts antérieurs et gauches du corps calleux et ayant envahi la face interne du lobe frontal gauche, déplaçant plutôt que détruisant le tissu nerveux.

L'année suivante, Forster [1] exposa l'histoire anatomo-clinique d'une tumeur du corps calleux qui débuta, à la fin de 1907, peu après une légère influenza, par une faiblesse croissante des jambes. Le malade entra à l'hôpital le 30 mars 1908 se plaignant de douleurs de tête, mais sans vomissements ni vertiges. Il n'existait pas d'œdème papillaire, ni aucun signe du côté des nerfs cérébraux.

Tous les mouvements des bras et des jambes s'exécutaient sans force. Les réflexes du triceps aux membres supérieurs, les réflexes patellaires et achilléens aux membres inférieurs, étaient augmentés aussi bien à droite qu'à gauche. Le signe de Babinski était positif des deux côtés.

Plus tard, on remarqua des phénomènes apraxiques bilatéraux, mais beaucoup plus prononcés à gauche. L'état de stupeur augmenta peu à peu et le malade mourut le 15 avril 1908.

Pendant la vie, Forster avait porté le diagnostic de tumeur du corps calleux : il se fondait sur la faiblesse bilatérale des membres, sans parésie, à proprement parler, mais avec présence des deux côtés du signe de Babinski et surtout sur les phénomènes apraxiques. « L'apraxie, dit Forster, pouvait en partie être expliquée par l'état de stupeur générale dans laquelle se trouvait le malade, qui n'obéissait que de mauvais gré aux ordres qu'on lui donnait. Mais le fait qu'il existait des troubles bien plus accentués du côté gauche que du côté droit indiquait qu'il y avait interruption des fibres du corps calleux. »

L'autopsie permit de constater un gliome qui occupait la partie antérieure du corps calleux, s'étendant en arrière dans le corps calleux jusqu'à la région des circonvolutions centrales. Latéralement, il pénétrait légèrement dans les hémisphères des deux côtés. Le faisceau de projection des circonvolutions centrales était tout à fait respecté.

Forster, en 1909 [2] revint sur les détails anatomiques de son cas et à cette occasion Liepmann fit connaître qu'il possédait une observation de tumeur du corps calleux où l'apraxie avait été constatée [3].

1. Forster. Un cas diagnostiqué de tumeur du corps calleux. (*Berliner Gesellschaft f. Psych. und Nerv. Krankheiten.* Séance du 11 mai 1908.)

2. Forster. *Berlin. Gesellsch. f. Psych. u. Nerv.* Séance du 8 nov. 1909.

3. Mon élève F. Rose a écrit pour demander quelques détails sur cette observation ; Liepmann a bien voulu lui répondre qu'il jugeait l'observation clinique trop insuffisante pour la publier.

Je mentionnerai enfin très brièvement le cas de Mills[1] dans lequel une tumeur du lobe frontal avait également détruit la partie antérieure et moyenne du corps calleux. L'auteur ne fait pas allusion à l'existence de phénomènes apraxiques; toutefois son malade qui pouvait mouvoir la langue dans la bouche était incapable de la tirer au-dehors; il semble bien qu'il ait présenté quelques phénomènes apraxiques.

Aux quatre observations récentes dans lesquelles on a nettement décrit des phénomènes d'apraxie, peut-on rattacher d'anciennes observations où l'on aurait pu signaler des phénomènes analogues? Van Vleuten remarque que dans les cas antérieurs de tumeurs du corps calleux, on ne décrit pas de phénomènes ressemblant à l'apraxie, tandis qu'on signale fréquemment des troubles mentaux, alors que ceux-ci faisaient défaut dans la deuxième observation d'Hartmann que j'ai résumée et dans son cas personnel; il se demande si l'apraxie qui devait exister dans ces cas n'a pas été considérée comme relevant de troubles psychiques.

D'Hollander, dans son intéressant rapport au Congrès d'Anvers, va plus loin et tend à considérer comme apraxiques des phénomènes que j'ai décrits comme troubles mentaux dans les cas que j'ai publiés. C'est ainsi que, chez mon deuxième malade, il considère comme de l'apraxie motrice l'acte de débourrer sa pipe sur une côtelette qu'on lui présentait. Je ferai remarquer que l'acte, ridicule en lui-même, était exécuté tout à fait correctement et qu'il ne pourrait s'agir, en tout cas, que d'apraxie idéatoire.

Chez mon premier malade, d'Hollander pense que l'hémitremblement et l'hémiataxie légère sont peut-être aussi la manifestation de troubles d'apraxie motrice. J'ai expliqué en quoi cet hémitremblement et cette hémiataxie différaient de l'ataxie calleuse de Zingerlé et j'ai montré que la lésion existant au niveau de la voie pyramidale suffisait à l'expliquer, puisque, nous le savons bien, ces deux phénomènes existent dans des lésions analogues. Il me paraît inutile, possédant une explication valable, d'en chercher une hypothétique.

Le syndrome mental que j'ai décrit, particulièrement chez mon deuxième malade, n'était donc pas de nature apraxique, j'en suis encore bien convaincu à l'heure actuelle. Ce n'est pas à dire que des symptômes apraxiques n'aient pu exister chez mes malades, je regrette qu'ils n'aient pas été recherchés: tous deux présentaient probablement de l'apraxie idéatoire. Avaient-ils également de l'apraxie motrice, c'est possible, mais rien ne permet de l'affirmer, sinon des idées théoriques qu'il est peut-être encore un peu prématuré de poser en dogmes.

1. Mills. Tumeur de la substance sous-corticale du lobe frontal et du corps calleux. (*Journ. of nerv. a. ment. Dis.*, 1909, p. 261.)

Je crois donc qu'il est bien délicat de rechercher l'apraxie dans les observations anciennes, sauf dans celle de Zingerlé[1], où l'ataxie calleuse décrite par cet observateur rappelle de très près les troubles de la marche signalés dans le deuxième cas d'Hartmann, troubles résultant d'une sorte d'asynergie entre les muscles du tronc et des jambes.

On doit donc discuter seulement sur les quatre ou plutôt les trois observations de tumeur du corps calleux avec apraxie que j'ai résumées plus haut. On ne peut conclure de l'examen de ces cas qu'une seule chose, c'est qu'on peut rencontrer dans les tumeurs du corps calleux des troubles moteurs des membres du côté gauche, sans que ces membres soient parésiés, troubles qui vont de l'akinésie à l'exécution de mouvements amorphes et qui sont mis en évidence quelle que soit la voie sensorielle par laquelle le mouvement est provoqué.

Mais s'agit-il là d'un symptôme dû à l'atteinte du corps calleux lui-même? Ce phénomène pourrait, en effet, dépendre de l'atteinte de régions voisines ou encore de lésions à distance diffuses.

La face interne du lobe frontal gauche était, sinon détruite, du moins comprimée, dans le cas de van Vleuten; la substance blanche des hémisphères était intéressée, légèrement, il est vrai, dans le cas de Forster; la face interne des lobes occipitaux, dans le deuxième cas d'Hartmann. Je ne parle pas de son premier cas, où non seulement une grande partie du lobe frontal gauche et la région interne du lobe frontal droit mais encore les noyaux caudés et lenticulaires étaient détruits par la tumeur. Ce dernier cas mis à part, on voit que dans les trois précédents, le corps calleux étant intéressé au maximum, ce sont des régions très diverses qui paraissent atteintes secondairement. Donc, par la seule étude de ces cas de tumeur, on est conduit à attribuer l'apraxie motrice gauche à l'atteinte directe ou à la compression par la tumeur d'une région voisine de la grande commissure.

L'argument d'une action à distance ne manque pas de valeur.

Ces lésions à distance sont un phénomène assez banal dans les tumeurs (j'ai insisté sur les lésions des cellules de l'écorce que l'on observait dans un de mes cas); elles peuvent s'exercer de façon très variable dans des tumeurs ayant un siège identique. La question se pose d'autant plus que chez le malade de van Vleuten on constata de l'apraxie idéatoire, symptôme qui paraît correspondre à des altérations diffuses, non localisables, en dépit de l'opinion de Margulies[2], qu'il soit sous la dépendance de lésions ou simplement de phénomènes d'inhibition très étendus.

Pour répondre à l'objection de lésions à distance causées par une tumeur,

1. Zingerlé. *Neurologisch. Centralblatt*, 1901.
2. Margulies. *Wiener Klin. Wochenschr.*, n° 16, 1907.

il faut s'adresser à des altérations non néoplasiques du corps calleux. Dans l'observation de Liepmann et Maas[1], en particulier, où il s'agissait d'un ramollissement du corps calleux, on observait ces phénomènes apraxiques. Ce n'est donc pas la nature néoplasique d'une lésion qu'il en faut accuser.

Mais il faut avouer que ce cas n'est pas pur et, qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas une observation d'apraxie motrice où l'autopsie ait montré une lésion strictement limitée au corps calleux[2].

Dans les cas de cet ordre, aussi bien les tumeurs que les ramollissements, von Monakow se demande si l'apraxie ne pourrait pas reconnaître pour cause une répercussion à distance due à cette sorte d'inhibition qu'il a particulièrement étudiée sous le nom de diachisis[3]. Mais il est bien difficile d'admettre qu'une inhibition diachitique dure assez longtemps pour causer, par exemple, la dyspraxie gauche que Liepmann a rencontrée chez un certain nombre d'hémiplégiques droits aphasiques. L'apraxie motrice paraît donc être plus qu'un phénomène d'inhibition.

Une dernière objection a été formulée par Pierre Marie[4], à propos justement de l'apraxie gauche chez les hémiplégiques droits, c'est que les phénomènes que présentent ces malades tiennent au siège de la lésion dans la sphère du langage qui est, en réalité, une sphère intellectuelle spéciale à l'hémisphère gauche, dans laquelle semblent entre autres s'emmagasiner les notions apprises et conventionnelles; d'une part, les malades ne comprennent pas bien l'injonction qui leur est faite, d'autre part, ils n'ont plus la notion exacte du geste correspondant à l'ordre qui leur est donné. Van der Vloet[5], Liepmann ont répondu à l'objection de Marie en montrant que l'aphasie et l'apraxie peuvent apparaître isolément, et que l'apraxie peut coexister avec une intelligence assez vive : apraxie et démence sont donc bien distinctes[6].

Il semble donc bien qu'on puisse conclure de toute cette discussion un peu ardue que certains phénomènes d'apraxie motrice peuvent être symptomatiques d'une lésion du corps calleux, et en l'espèce, d'une tumeur.

1. Liepmann et Maas. *Journal f. Psychologie u. Neurologie*, 1907 (Bd. X, Heft 4-5).

2. En effet, dans les cas récents d'apraxie de Bloch (*Wien. Klin. Rundsch.*, 1908, p. 19), Rhein (*Journ. of Nerv. and Ment. Dis.*, 1908, n° 10), Goldstein (*Journ. f. Psych. u. Neur.*, 1908, Bd. XI, p. 169, 270), si le corps calleux était pris, les lésions n'en étaient pas moins complexes.

Il en était de même du cas d'Abraham (*Centralbl. f. Nerv. u. Psych.*, 1907, p. 161). Quant aux faits de Rose et Touchard (*l'Encéphale*, mai 1909) et de H. Claude (*Soc. méd. des Hôp.*, 9 juill. 1909), il leur manque le contrôle anatomique.

3. Von Monakow. Aphasie u. Diachisis. *Neurolog. Centralblatt*, 1906, p. 959, 1026.

4. P. Marie. *Semaine médicale*, 1906, n° 21, p. 242 en note.

5. Van der Vloet. Apraxie et démence. (*Journ. de neurologie*, 1906.)

6. Liepmann, *loco citato*.

Des recherches récentes entreprises par les auteurs et surtout par Liepmann, il ressort que l'hémisphère gauche exerce à travers le corps calleux une influence sur les actions commandées par le cerveau droit.

Pour Liepmann, cette action s'exerce directement d'un centre psychomoteur à l'autre; pour Hartmann [1], au contraire, il existerait dans le lobe préfrontal gauche un « centre praxique » commun pour les deux moitiés du corps; Hartmann fonde cette opinion sur son premier cas de tumeur, mais, ainsi que je l'ai dit, la tumeur était des plus diffuses puisqu'elle détruisait non seulement le lobe préfrontal gauche et le genou du corps calleux, mais aussi la partie interne du lobe frontal droit, les noyaux caudé et lenticulaire, et il est risqué d'en vouloir tirer une conclusion précise.

Quoi qu'il en soit, il semble bien probable, sinon démontré à l'heure actuelle, qu'une lésion du corps calleux, surtout si elle intéresse le tiers moyen de la grande commissure interhémisphérique (Liepmann [2]) interrompra des fibres commissurales qui servent à la transmission de courants nerveux, allant du cerveau gauche vers le cerveau droit pour régler certaines fonctions cinétiques et se traduira cliniquement, par un certain degré d'apraxie motrice du côté gauche.

Il est probable que le corps calleux renferme aussi des fibres que s'envoient réciproquement les deux hémisphères, fibres jouant un rôle dans les mouvements habituellement symétriques, tels que la marche, les mouvements de la langue, de la face, des yeux, etc. L'atteinte de ces fibres amènerait des troubles de la marche (ataxie calleuse de Zingerlé, cas 2 de Hartmann), de l'apraxie des muscles oculaires (Lewandowsky [3]), de l'apraxie des muscles de la face (F. Rose [4]), etc., selon le groupe de fibres intéressé.

III. — Valeur séméiologique du syndrome mental et de l'apraxie dans les tumeurs du corps calleux.

La conclusion naturelle de l'étude que je viens de poursuivre, c'est de rechercher quelle valeur on peut accorder au syndrome mental spécial et à l'apraxie motrice pour établir chez un malade l'existence d'une tumeur du corps calleux.

On peut être appelé à poser le diagnostic de tumeur du corps calleux dans des conditions très différentes : à la période de début, en présence d'un malade

1. Hartmann, *loco citato*.
2. Liepmann, *loco citato*.
3. Lewandowsky. *Berlin. Klin. Wochensch.*, 22 juillet 1907.
4. F. Rose. Apraxie des muscles céphaliques. (*Semaine médicale*, 15 avril 1908.)

dont les seuls troubles apparents sont des phénomènes mentaux; ou bien à la période d'état, lorsque sont apparus des troubles moteurs et sensitifs accompagnés ou non de stupeur et de graves désordres intellectuels.

Dans le premier cas, l'erreur pourrait être commise avec un syndrome neurasthénique, si quelques symptômes discrets : vomissements, céphalée localisée, léger œdème papillaire, n'orientaient le diagnostic vers une tumeur de l'encéphale. C'est alors que la constatation du syndrome mental spécial et des phénomènes d'apraxie motrice gauche rendra de grands services en permettant de supposer que le corps calleux est atteint par le néoplasme.

La paralysie générale pourra prêter à confusion, d'autant plus que les troubles apraxiques, plutôt il est vrai du type de l'apraxie idéatoire, s'y rencontrent avec une certaine fréquence [1], mais l'état psychique du paralytique général est bien différent : s'il peut avoir des traits communs, la bizarrerie dans les actes et le caractère, par exemple, la déchéance intellectuelle est bien plus profonde chez le paralytique général, même au début.

A la période d'état, au contraire, le diagnostic de tumeur cérébrale s'impose habituellement, mais la détermination du siège de la tumeur pourra être entourée des plus grandes difficultés à ce stade d'extension et de compression. On pourra parfois dépister le syndrome mental typique ; on ne le confondra pas avec les troubles psychiques qui existent dans les tumeurs du lobe frontal ; dans les tumeurs frontales, l'intelligence est plus atteinte, le raisonnement plus troublé, le caractère davantage enclin à la gaieté, parfois on observe la moria des auteurs allemands [2]. L'apraxie gauche constatée avec absence d'apraxie droite sera un argument de plus en faveur d'une localisation au niveau du corps calleux.

Ce syndrome mental pourrait d'ailleurs, à mon avis, s'observer parfois dans des tumeurs du lobe frontal, mais il faut alors que la tumeur soit excessivement étendue et ait détruit une grande partie d'un lobe frontal ; or, dans ce cas, le *syndrome ne sera jamais pur*, mais accompagné de troubles mentaux divers qui bien souvent le masqueront.

Si les troubles mentaux sont déjà diffus, l'histoire clinique du malade, l'interrogatoire attentif des proches, permettra parfois de retrouver au début de la maladie le syndrome mental que j'ai décrit, sinon la seule ressource sera la constatation de l'apraxie motrice gauche, mais, en général, elle ne permettra pas à elle seule de localiser la tumeur dans le corps calleux. En effet, si l'existence de l'apraxie motrice dans les tumeurs du corps calleux est un

1. Soutzo et Marbé. Apraxie au cours de la paralysie générale (*l'Encéphale*, 1907). — H. Claude et Levy-Valensi. *Soc. de psych.*, 16 juillet 1908.

2. Jastrowitz. *Deutsch. Med. Wochen.*, 1888. — Léonora Welt. *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1888

fait établi, il n'est pas exact qu'apraxie motrice signifie toujours lésion calleuse, même si l'apraxie est localisée à gauche ou prédomine nettement de ce côté.

En effet, d'après les données actuelles, l'apraxie motrice gauche peut être engendrée par toute lésion isolant le sensomotorium de l'hémisphère droit. Cet isolement est réalisé par une lésion du corps calleux qui soustrait l'hémisphère droit à l'influence directrice de l'hémisphère gauche; mais il peut l'être d'une autre manière, par une lésion interrompant les connexions qui unissent le sensomotorium droit aux sphères visuelles et auditives du même hémisphère. Entre ces deux ordres de lésions, le diagnostic se fera en général par le fait que l'apraxie motrice gauche par lésion calleuse est beaucoup moins accentuée, et parfois aussi par la constatation de symptômes de voisinage, plus favorables à l'une ou à l'autre localisation. Il pourra être des plus délicats : remarquons, d'ailleurs, qu'il s'agit plus là d'hypothèses que de faits précis, les autopsies confirmatives faisant encore défaut.

Enfin, souvent, les troubles intellectuels ou encore les phénomènes parétiques seront assez considérables pour masquer l'apraxie ou du moins empêcher sa recherche [1], le diagnostic de localisation précise sera alors impossible, il ne pourra être qu'approximatif.

Les tumeurs du centre ovale ou intra-ventriculaires qui secondairement compriment le corps calleux peuvent avoir une symptomatologie identique [2], seule l'apparition précoce ou tardive des troubles mentaux ou de l'apraxie motrice gauche pourrait faire incliner vers une tumeur primitivement ou secondairement calleuse.

Certains auteurs (Schuster [3], Duret [4]) ont même tenté de préciser la situation exacte de la tumeur dans le corps calleux lui-même [5]. Je pense que c'est là un diagnostic hasardeux, basé presque uniquement sur des symptômes de voisinage indiquant l'envahissement des régions les plus rapprochées, couche optique et ses radiations, tubercules quadrijumeaux dans les tumeurs qui se développent en arrière; lobe frontal dans celles qui se développent en avant; j'attacherai plus de valeur à la céphalée précoce du début, qui parfois par son siège frontal ou occipital fera incliner vers une localisation antérieure ou postérieure. La constatation de l'apraxie motrice gauche ne sera pas d'un

1. Panegrossi. *Policlinico*, fasc. 5, sezione medica, 1908. Catola, *loco citato*.
2. Hunziker. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1906.
3. Schuster, *loco citato*.
4. Duret. Les Tumeurs de l'encéphale, 1905.
5. Giannelli (*loco citato*), à propos de lésions limitées du corps calleux essaye également des localisations dans les diverses régions de la grande commissure. Quelque ingénieux que soit ce travail, je le crois prématuré à l'heure actuelle.

grand secours pour cette localisation, tout au plus signifiera-t-elle que le tiers moyen du corps calleux peut être intéressé.

Si cette apraxie manque, je ne me croirai pas en droit d'affirmer l'intégrité du tiers moyen du corps calleux.

En effet, bien que depuis les travaux de Liepmann, il n'ait été publié à ma connaissance aucun cas de tumeur du corps calleux où l'on puisse affirmer qu'il n'existait pas d'apraxie[1] à part peut-être celui de Muggia, il n'est aucunement prouvé que l'apraxie motrice se retrouve dans tous les cas de tumeurs intéressant cette région du corps calleux, en l'absence de troubles mentaux qui pourraient la masquer; il semble bien même que ce soit là une hypothèse inadmissible et qu'une lésion même étendue du corps calleux ne se traduise pas forcément au point de vue clinique par de l'apraxie; c'est ainsi qu'Ascenzi[2] n'a pas constaté d'apraxie dans un cas de kyste hémorragique du corps calleux, Giannelli[3] dans un cas de ramollissement, etc. Tout phénomène apraxique faisait également défaut chez un malade que j'ai récemment observé; l'autopsie montra cependant une gomme du corps calleux, occupant surtout, il est vrai, la région du bourrelet.

Par contre, lorsque avec des phénomènes de tumeur cérébrale on constate de l'apraxie motrice gauche, il ne faut pas se hâter de conclure à une tumeur du corps calleux, il peut s'agir d'une compression du corps calleux par action de voisinage; fait plus important, sur lequel j'attire particulièrement l'attention, une simple compression par hydrocéphalie suffirait pour produire ce symptôme (Westphal[4]). Liepmann lui-même en a rapporté un exemple[5]; « *on ne doit pas toujours s'attendre*, dit-il, *à trouver un foyer massif, là où existe de l'apraxie.* »

Si les cas de cet ordre se multipliaient, on conçoit que, sans diminuer l'intérêt théorique et clinique de l'apraxie motrice, son importance séméiologique s'en trouverait fort amoindrie au point de vue d'une localisation au niveau du corps calleux, puisque les tumeurs cérébrales s'accompagnent fréquemment d'hydrocéphalie intense avec dilatation ventriculaire accentuée.

1. Je ne fais pas état du cas de Mingazzini-Nazari, bien que publié en 1908 (*Policlin. sez. pratica*) puisqu'il concerne une malade observée en 1904, ni de celui de Boinet (*Iconogr. de la Salpêtr.*, septembre 1909), où la tumeur ne faisait qu'effleurer la partie postérieure du bourrelet du corps calleux, ni de ceux de Zeppilli et d'Hallenscheid (*Münch. Mediz. Woch.*, 1er mars 1910, n° 9) dans lesquels l'examen au point de vue de l'apraxie a manqué ou a été fait incomplètement.

2. Ascenzi. Kyste hémorragique du corps calleux. (*Rivista di patoloy. nervos. e mentale*, fasc. 1, 1908.)

3. Giannelli, *loco citato*.

4. Westphal. Apraxie motrice avec autopsie. (*Med. Klin.*, n° 9, 1907.)

5. Liepmann. *Berliner Gesellsch. f. Psych. und Nervenkrank.* Séance du 11 mai 1908.

Tout en rendant hommage aux belles recherches de Liepmann, il serait prématuré de conclure que nous connaissons pleinement les fonctions de l'énigmatique corps calleux et que la question de l'apraxie motrice est complètement élucidée. Il ne faudrait pas non plus, après avoir refusé tout rôle au corps calleux, lui accorder maintenant des fonctions par trop variées et attribuer des symptômes multiples à une lésion limitée de la grande commissure ou de ses radiations [1]. De nouvelles expériences physiologiques me paraissent nécessaires; jusqu'à maintenant les physiologistes déniaient toute importance primordiale au corps calleux et des faits assez nombreux d'agénésie et d'atrophie du corps calleux ne s'étant traduits par aucun symptôme pendant la vie semblaient leur donner raison [2].

Aussi ai-je engagé mon élève Lévy-Valensi à reprendre l'étude du corps calleux au point de vue expérimental à la lumière des données nouvelles. Il poursuit encore ces recherches à l'heure actuelle, et elles paraîtront in extenso dans sa thèse (Paris, 1910) [3]. Voici les résultats auxquels il est arrivé jusqu'ici : sur le chien, ses expériences confirment celles de Muratow; après section du corps calleux, l'animal est apathique, indifférent, la marche est hésitante, le saut impossible. De plus, ce que n'avait pas signalé Muratow, le chien a une tendance manifeste à se diriger vers la gauche, en faisant dans cette direction des mouvements de manège. Mais la recherche de l'apraxie n'était guère possible chez cet animal, et il était plus intéressant de s'adresser au singe : les expériences de Valensi portent à l'heure actuelle sur quatre singes (trois sections de la moitié antérieure, et une section de la moitié postérieure du corps calleux); *dans aucun de ces cas, il n'a pu constater de phénomènes d'apraxie.*

De son côté, la valeur du syndrome mental que j'ai décrit comme caractéristique d'une lésion du corps calleux a été critiquée dans ces dernières années par divers auteurs italiens, Catola, Zeppilli, Muggia, soit qu'ils aient contesté son existence, soit qu'ils lui aient dénié toute valeur diagnostique.

Le fait de la non-existence de ce syndrome psychique dans les deux observations de Catola et de Zeppilli ne me paraît pas prouver grand'chose; les deux malades ont été examinés à une époque déjà bien tardive; Zeppilli, qui n'a observé le sien que pendant huit jours environ, ne donne aucun renseignement sur la manière dont a débuté la maladie, ni sur l'époque où ont

1. Ascenzi, *loco citato.*

2. Consulter à ce sujet les travaux de Bruce. (*Soc. Roy. d'Edimbourg*, 1888.) — Probst (*Arch. f. Psych.*, 1901, Bd XXXIV.) — Goldberg (*Thèse de Königsberg*, 1905) *etc.* — Von Monakow a publié récemment un cas d'atrophie du corps calleux : *pendant la vie on n'avait pas constaté d'apraxie.*

3. La thèse de Lévy-Valensi est parue pendant l'impression de cet ouvrage; on y trouvera de très importants détails sur la physiologie et les fonctions du corps calleux. (*Le Corps calleux;* chez Steinheil.)

commencé les premiers accidents. Catola est plus explicite, mais lors du début des phénomènes pathologiques sa malade travaillait en France loin de sa famille et il ne paraît avoir interrogé personne en contact direct avec elle à cette époque. Dans les deux cas, le syndrome mental assez délicat à mettre en évidence a pu passer inaperçu d'un entourage indifférent ou peu observateur.

Quand les deux auteurs examinèrent leurs malades, ils étaient dans un état psychique interdisant tout examen mental un peu approfondi; Zeppilli, avait même porté le diagnostic de démence involutive présénile et la tumeur du corps calleux fut une trouvaille d'autopsie.

Reste le cas de Muggia : l'examen de cet auteur paraît avoir été beaucoup plus complet, surtout en ce qui concerne les troubles psychiques, bien que, là encore, l'observation ait été un peu tardive, deux mois seulement avant la mort, à une époque où la tumeur devait déjà être fort développée, puisque l'autopsie montra qu'elle infiltrait non seulement le corps calleux mais le lobe frontal gauche, et, à droite, les circonvolutions orbitaires, la circonvolution du corps calleux, etc.

Il existait, dans ce cas, des troubles psychiques importants; en particulier, le malade, un homme de cinquante-deux ans, lorsqu'on lui demandait son âge disait successivement qu'il avait quarante-cinq, cinquante-cinq, cinquante-huit ans; il racontait qu'il était marié depuis trente ans, que sa femme avait quatre ans lors de son mariage, etc., sans s'apercevoir de l'absurdité de ses réponses.

Ces troubles mentaux qui ne s'accompagnaient pas d'un affaiblissement intellectuel général paraissent à Muggia de simples lacunes de la mémoire ; je ne suis pas de cet avis, je crois que les fonctions d'association, le jugement sont également troublés ; j'aurais tendance à considérer ces troubles psychiques comme une forme fruste du syndrome que j'ai décrit. Ce syndrome, j'en ai montré plus haut les particularités, et j'ai insisté sur ces caractères qui le distinguaient des troubles psychiques qu'on observe d'une façon banale, presque constante au moins à la période terminale, dans les tumeurs cérébrales : c'est le considérer d'une façon beaucoup trop simpliste que de le ramener avec Muggia à de simples troubles de la mémoire. Je ne conteste pas que les troubles de la mémoire soient fréquents dans les tumeurs cérébrales et tout particulièrement dans les tumeurs du corps calleux, ainsi que l'a établi Muggia dans son article très documenté; mais ces troubles de la mémoire, s'ils jouent un rôle dans le syndrome psychique que j'ai en vue, n'en constituent qu'une partie et peut-être la moins importante ; les facultés supérieures, association des idées, jugement, sont troublées et c'est ce trouble qui amène ces bizarreries de raisonnement, de conduite et de caractère qui me paraissent si spéciales.

Ainsi donc le fait que Catola et Zeppilli n'ont pas constaté dans leurs cas ce syndrome n'enlève rien à sa valeur; d'autre part, il s'agit bien d'un syndrome psychique complexe et non d'un syndrome banal, de simples troubles de la mémoire comme le voudrait Muggia.

Je passe maintenant aux critiques adressées à la valeur diagnostique de ce syndrome pour une localisation au niveau du corps calleux.

Dans son article, Muggia fait remarquer que « le corps calleux, comme le dit Forli, n'est pas un organe à soi, doué de fonctions propres; il a autant de propriétés qu'en ont les centres qu'il met en rapport. »

Je ne prétends nullement qu'une lésion du corps calleux puisse donner lieu à des symptômes psychiques qui n'appartiennent qu'à elle seule; les troubles psychiques qu'à mon sens elle peut engendrer sont dus à des lésions des fibres que s'envoient l'un à l'autre les deux lobes frontaux; une lésion d'un lobe frontal pourrait donc donner lieu à la même symptomatologie, et je suis d'accord sur ce point avec Zeppilli; mais ces fibres resserrées en une zone étroite dans le corps calleux s'éparpillent ensuite au niveau de chaque lobe frontal; pour qu'une lésion frontale produise un syndrome de même ordre, il faudrait qu'elle s'étendît à presque tout un lobe frontal et il est bien évident qu'une tumeur aussi étendue s'accompagnerait presque forcément d'autres troubles, symptômes de compression accentuée, etc., de plus, en pareil cas, ce ne serait que d'une façon tardive qu'apparaîtrait le syndrome mental, alors qu'un grand nombre de fibres du lobe frontal seraient déjà détruites; or, j'ai insisté à diverses reprises sur le fait que le syndrome mental doit être *précoce et pur* pour être caractéristique d'une lésion du corps calleux.

Une autre objection à la valeur de ce syndrome, c'est qu'il pourrait reconnaître pour cause des lésions cérébrales diffuses; « c'est une notion banale, dit Muggia, que souvent, pour ne pas dire toujours, dans les tumeurs cérébrales, on rencontre des lésions diffuses du manteau cérébral, les unes secondaires à celles dues à la tumeur, les autres dues à la compression, aux troubles de la circulation. »

« Dans la genèse des troubles de la mémoire, écrit-il encore, les lésions corticales diffuses ont plus d'influence que les lésions des voies d'association; si l'intégrité des voies d'association est une condition nécessaire pour le fonctionnement normal et complet de la mémoire, on ne peut en aucune manière les élever à la dignité de centres. »

Je ferai remarquer en passant que, dans le cas qu'il décrit, Muggia n'a pas examiné l'écorce cérébrale et que Zeppilli ne semble avoir fait aucun examen histologique; tous deux raisonnent ainsi beaucoup plus d'après les cas des auteurs que sur leurs cas personnels.

J'ai déjà insisté sur le fait que le syndrome calleux que j'ai décrit est un

syndrome très particulier et ne se rencontre que rarement : c'est là un contraste frappant avec la banalité et la fréquence des lésions corticales dans les tumeurs ; cette discordance ne s'expliquerait pas si les lésions corticales étaient la cause du syndrome; d'autre part, c'est d'une manière précoce, je le répète, qu'apparaît le syndrome calleux, tandis que les lésions cellulaires corticales, qu'elles soient d'ordre circulatoire ou toxique ou encore dues à la compression se montrent habituellement à une époque tardive. Que ces lésions soient susceptibles d'amener des troubles mentaux, cela ne fait pour moi aucun doute, et certaines modifications globales du psychisme, l'affaiblissement intellectuel, etc., leur sont en grande partie imputables, c'est un fait bien connu et sur lequel j'ai suffisamment insisté pour ma part.

Mais là n'est pas la question, et en dépit des diverses objections que je viens de passer en revue et qui m'ont semblé faciles à réfuter, je persiste à penser que le syndrome mental que j'ai décrit, lorsqu'il est pur et se montre d'une façon précoce peut être considéré comme pathognomonique d'une lésion du corps calleux.

Au total, je crois donc que jusqu'à plus ample informé il faut attribuer mais avec quelques réserves à une lésion du corps calleux, à une tumeur par exemple, certains phénomènes d'apraxie motrice du côté gauche. J'espère que le syndrome mental spécial que j'ai décrit prendra rang parmi les symptômes d'une lésion de la grande commissure interhémisphérique. De même que dans cette commissure passent, ainsi que l'a montré Liepmann, des fibres que l'hémisphère gauche envoie à l'hémisphère droit pour régler son action, j'incline à penser qu'y passent aussi les fibres que s'envoient respectivement les centres psychiques et si je puis risquer cette hypothèse une lésion de ces fibres pourrait amener une désharmonie dans les processus psychiques et constituer ainsi le syndrome sur lequel j'ai attiré l'attention. Ce syndrome me paraît avoir, au point de vue psychique une certaine analogie avec ce qu'est l'apraxie de Liepmann au point de vue psychomoteur : tous deux ont pour caractéristique le déclanchement de travers de réactions, psychiques dans un cas, psychomotrices dans l'autre, et pour aboutissant, au point de vue psychique, des sautes bizarres dans les idées et les actes, dans l'humeur et le caractère, au point de vue psychomoteur. les mouvements ébauchés et ridicules qui caractérisent l'apraxie motrice.

CHAPITRE III

LA COMPRESSION RADICULO-MÉDULLAIRE

DANS LES TUMEURS DE L'ENCÉPHALE

SOMMAIRE

Introduction et historique. — Les tumeurs de l'encéphale, surtout lorsque la compression cérébrale est intense, s'accompagnent fréquemment de symptômes d'origine médullaire ou radiculaire dont le plus objectif est la perte des réflexes tendineux des membres inférieurs.

C'est toutefois assez récemment que l'on s'est occupé des lésions de la moelle et des ganglions rachidiens dans les tumeurs cérébrales. Revue rapide des travaux sur la question : recherches de Schultze, Mayer, Batten et Collier, Hoffmann, Nageotte, P. Lejonne, etc.

Clinique : Observations. Rareté des cas où les symptômes radiculo-médullaires sont très accentués.

Résumé de l'observation d'Hoffmann et objections qu'elle soulève.

Exposé de deux observations personnnelles.

Première observation. — Petit garçon de dix ans ; début en février 1904, par des signes de compression générale de l'encéphale ; apparition ultérieure de troubles cérébelleux. A la période d'état, signes de compression cérébrale et médullo-radiculaire des plus marqués. Mort en juillet 1906. Autopsie : gliome kystique du cervelet. Dilatation énorme des ventricules cérébraux.

Deuxième observation. — Homme de trente ans; début en mars 1906, par une crise avec perte de connaissance ; signes de compression progressive de l'encéphale devenue intense en septembre; à cette époque, compression radiculo-médullaire très prononcée ; mort à la fin d'octobre 1906. Autopsie : gliome du lobe temporal gauche.

Au contraire, les cas de tumeurs cérébrales dans lesquels les signes de compression radiculo-médullaire sont d'intensité moyenne sont assez fréquents.

Résumé des deux observations parmi les cas observés ces dernières années à la Salpêtrière.

Première observation. — Jeune femme de vingt-quatre ans. Début des accidents en septembre 1902, par des signes de compression cérébrale; en novembre, ophtalmoplégie bilatérale totale; hémiparésie droite plus marquée à la jambe, n'occupant à la face que le territoire du facial inférieur, accompagnée d'hyperesthésie du même côté. Signes de compression radiculo-médullaire d'intensité moyenne. Mort au début de 1903. Autopsie : sarcome de la région optique inférieure droite, comprimant les tubercules quadrijumeaux et le pédoncule cérébral droit.

Deuxième observation. — Homme de cinquante-huit ans ayant présenté pendant la vie

des signes indéniables de compression cérébrale et radiculo-médullaire, mais pas très accentués. Autopsie : sarcome des deux tiers antérieurs du corps calleux.

Déductions cliniques. — Les signes cliniques d'une compression médullo-radiculaire modérée ne consistent qu'en quelques troubles de la sensibilité subjective. Si la compression est d'intensité moyenne, on observe l'abolition des réflexes tendineux particulièrement aux membres inférieurs ; des phénomènes ataxiques ; des troubles de la sensibilité subjective et objective; quelquefois des crises viscérales.

La compression très intense peut s'accompagner de symptômes tabétiformes.

Sauf dans les cas de compression radiculo-médullaire très intense, où l'on peut être amené à faire le diagnostic différentiel avec le tabes, le seul diagnostic est en général un diagnostic positif.

Un bon moyen de mettre en évidence l'excès de pression du liquide céphalo-rachidien, c'est de mesurer la pression avec un manomètre à eau, au moment de la ponction lombaire.

Anatomie pathologique. — Les lésions anatomiques au niveau de la moelle et des racines rachidiennes, que la compression médullo-radiculaire soit faible ou forte, courte ou prolongée, peuvent différer d'intensité, mais non de nature ni de localisation.

Lésion primitive. — Elle siège au niveau des racines rachidiennes postérieures dans leur trajet à travers le canal dural juste au-dessus du ganglion (Nageotte).

Elle consiste essentiellement en une dislocation de la travée conjonctivo-vasculaire de la racine postérieure, avec irruption du liquide céphalo-rachidien qui s'est déposé à travers les mailles de ce tissu (Philippe et Lejonne). La racine antérieure est beaucoup moins atteinte.

Le tube nerveux réagit localement dans son trajet radiculaire avec maximum au niveau du canal dural, et à distance au niveau de la moelle.

La lésion consiste en une désintégration granuleuse de la myéline, sans corps granuleux; la démyélinisation est quelquefois complète ; le cylindraxe, modifié dans les cas graves, semble toujours persister. Le ganglion rachidien est peu touché.

Nageotte accorde une grande place aux altérations inflammatoires de la racine postérieure : au contraire, d'après mes constatations et celles de mes élèves, les lésions vasculaires et inflammatoires sont très peu importantes quand elles existent.

Lésions médullaires. — Elles ont leur maximum au niveau de la zone d'entrée des racines postérieures. Les fibres endogènes sont habituellement respectées. La région cervicale est d'ordinaire la plus atteinte. Le tube nerveux présente les mêmes lésions histologiques qu'au niveau de la racine postérieure dans le canal dural ; dans quelques cas il y aurait des altérations graves du cylindraxe et une prolifération névroglique intense. Les lésions du reste de la moelle sont peu importantes.

Pathogénie. — Les lésions observées dans la moelle sont consécutives à celles des racines postérieures.

Il n'y a pas lieu de tenir compte des nombreuses théories qui cherchaient dans la moelle même l'origine des lésions, car les auteurs ne s'étaient pas préoccupés de l'état des ganglions rachidiens et des racines postérieures.

Nageotte a donné la première théorie de l'origine radiculo-ganglionnaire des altérations constatées.

Théorie inflammatoire.

Théorie mécanique de Cl. Philippe et P. Lejonne : irruption du liquide céphalo-rachidien sous pression, disloquant la charpente conjonctivo-vasculaire de la racine postérieure au niveau de la zone fragile, et comprimant les fascicules nerveux. Cette théorie me paraît expliquer la grande majorité des faits

En conclusion, dans les tumeurs cérébrales, l'hypertension du liquide céphalo-rachidien lorsqu'elle est considérable et prolongée, peut se traduire par un syndrome clinique, pseudo-tabétique qui mérite le nom de syndrome de compression radiculo-médullaire, puisqu'il est dû à la dislocation des fascicules de la racine postérieure par le liquide céphalo-rachidien sous pression.

Introduction et historique

Les tumeurs de l'encéphale, particulièrement celles où la compression cérébrale est intense, s'accompagnent assez fréquemment de symptômes d'origine médullaire ou radiculaire dont le plus remarquable est la perte des réflexes tendineux des membres inférieurs; ces symptômes peuvent être assez accentués parfois pour évoquer l'idée d'un tabes surajouté à la tumeur cérébrale.

Je laisse bien entendu de côté les dégénérations descendantes dans la moelle dues à la tumeur elle-même. J'ai observé dans mon service, depuis plusieurs années, des cas de ce genre en assez grand nombre et c'est le résultat de leur étude clinique et anatomique que je veux exposer ici.

Ce n'est que récemment que l'on s'est occupé de l'état de la moelle dans les tumeurs cérébrales ; déjà, cependant, Schultze[1], en 1876, avait trouvé une dégénérescence marquée des faisceaux de Goll et de Burdach dans un cas de tumeur du corps calleux, mais c'est Mayer[2] qui en 1894 établit nettement la relation entre l'existence d'une tumeur cérébrale et certaines lésions des cordons postérieurs.

Plus tard, différents auteurs, surtout en Allemagne, Piek[3], Hoche[4], Ursin[5], Kirchgässer[6], Schüle[7], etc., reprirent ou discutèrent la conception de Mayer, sans rien y ajouter de fondamental[8].

En 1899, parut le mémoire de Batten et Collier[9], dans lequel se trouvaient décrits, d'une façon très soignée, les symptômes cliniques et les lésions médullaires des cordons postérieurs.

Nageotte établit enfin en 1900[10] que la lésion primitive siège sur le nerf radiculaire dans le canal dural, un peu au-dessus du ganglion.

1. *Centralblatt für medec. Wissenschaft.*, 1876
2. *Jahrbuch f. Psychiatrie*, Bd XII.
3. *Prager médicin. Wochenschr.*, 1896, n° 36.
4. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.*, Bd XI
5. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd XI.
6. *Deutsche. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd XIII.
7. *Neurologisches Centralblatt*, 1899.
8. On trouve une bibliographie assez complète pour les travaux parus avant 1904, surtout en Allemagne, dans le mémoire de Reu. (*Monatsschrift f. Psychiatrie*, Bd XV, p. 213).
9. *Brain*, 1899, vol XXII.
10. *Congrès international de 1900*. Section de neurologie.

Les publications ultérieures de Homen [1], Hoffmann [2], Thomas et Loeuw [3], Finkelburg [4], Becker [5], malgré leur intérêt, n'apportèrent sur la question aucun document décisif.

En janvier 1904, en même temps que je faisais paraître dans les *Archives de neurologie* une de mes leçons du vendredi, Nageotte publiait un article très important [6] « sur la nature et la pathogénie des lésions radiculaires de la moelle qui accompagnent les tumeurs cérébrales ». Nageotte a depuis utilisé ces documents, mais sans y ajouter rien de bien nouveau dans ses articles en collaboration avec Babinski dans le *Traité de médecine* [7] et avec Riche dans le *Traité* de Cornil et Ranvier [8].

Parmi les travaux récents, je mentionnerai ceux d'Erbslöh [9], de Williamson [10], de Van Gehuchten [11], de Finzi [12] et tout particulièrement ceux de mon ancien chef de clinique P. Lejonne [13], à qui j'emprunterai quelques-uns des détails qui vont suivre.

Clinique

I. — Observations

Avant d'entreprendre une étude d'ensemble du syndrome clinique de compression radiculo-ganglionnaire dans les tumeurs de l'encéphale, je crois utile de rapporter quatre observations de mon service. Les deux premières sont l'expression clinique d'une compression à la fois accentuée et prolongée. Dans les deux dernières, au contraire, la compression s'est traduite par des signes beaucoup plus discrets : ce sont surtout des cas de cet ordre qu'on observe dans la pratique.

Sans me livrer à un travail de statistique, je puis dire que depuis l'année 1900, j'ai observé dans mon service cinq cas dans lesquels le syn-

1. *Congrès international de 1900.* Rapport sur les lésions non tabétiques des cordons postérieurs.
2. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.*, 1900, Bd XVIII.
3. *Soc. de biologie*, 5 avril 1901.
4. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.*, Bd XXI.
5. *Archiv. f. Psychiatrie*, Bd. XXXV.
6. *Revue neurologique*, janvier 1904, p. 1.
7. *Traité de médecine*, de Charcot, Bouchard et Brissaud. 2e édition, t. X, p. 159.
8. Cornil et Ranvier, t. III, p. 191.
9. *Monatschrift f. Psych.*, vol. XIII, p. 115.
10. *Brain*, 1905, t. II, p. 365.
11. *Le Névraxe*, 1907, vol. IX, p. 42.
12. *Riforma medica*, 1907, p. 408.
13. *L'Encéphale*, 1907, n° de mars

drome de compression était accentué, et plus d'une vingtaine (dont douze vérifiés anatomiquement) où il était fruste.

Le premier malade dont je rapporte l'histoire est, de tous les cas publiés jusqu'ici, celui où le syndrome de compression radiculo-médullaire s'est montré avec le plus de netteté.

J'en excepte une observation d'Hoffmann[1] que je résume rapidement, à propos de laquelle il y a, malheureusement, des objections à formuler.

Chez un ouvrier de cinquante-deux ans qui ne présentait pas d'antécédents syphilitiques se montra un peu d'incertitude des jambes, puis une hémiplégie gauche progressive, bientôt accompagnée d'une hémianesthésie à tous les modes de la sensibilité superficielle.

Les réflexes tendineux des membres inférieurs et des membres supérieurs étaient abolis, aussi bien ceux du côté paralysé que ceux du côté sain. Le réflexe cutané abdominal, absent à gauche, était affaibli à droite.

Il existait au niveau du membre inférieur droit une ataxie statique et cinétique des plus prononcées.

Les pupilles en myosis extrême ne réagissaient ni à la lumière ni à l'accommodation. Le fond de l'œil était normal.

Le malade mourut dans un coma progressif; le diagnostic porté pendant la vie avait été celui de tumeur cérébrale développée chez un homme atteint de tabes.

Hoffmann qui fit l'examen histologique du système nerveux trouva un gliosarcome de l'hémisphère droit avec dégénération secondaire récente des faisceaux pyramidaux et dégénération des cordons postérieurs, particulièrement dans la moelle lombaire. Il attribue à l'influence de la tumeur cérébrale les phénomènes cliniques du type tabétique (perte des réflexes, ataxie prononcée, etc.), ainsi que les lésions des cordons postérieurs, après avoir longuement discuté le tabes qu'il élimine.

Je crois, pour ma part, qu'on ne peut accepter qu'avec des réserves cette observation si intéressante, le diagnostic de tumeur cérébrale coexistant avec un tabes restant possible ; pourtant, on le verra, elle présente certaines analogies, à la fois cliniques et anatomiques, avec la première observation que je rapporte.

Première observation. — Le premier malade, atteint d'un gliome du cervelet, a présenté à la fois le syndrome de compression cérébrale et radiculo-ganglionnaire, avec une acuité toute particulière[2]. Je ne vois parmi les cas

1. *Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1900, p. 259.

2. J'ai présenté ce malade à la *Société de neurologie*, séance du 1er février 1906. Syndrome de compression cérébrale et radiculo-ganglionnaire par hypertension du liquide céphalo-rachidien dans un cas de tumeur du cervelet. *Revue neurologique*, 1906, p. 198.)

publiés que celui d'Hoffmann dans lequel les symptômes aient été plus caractérisés ; j'ai déjà dit que l'observation de cet auteur ne doit être acceptée qu'avec réserve.

C'est un petit garçon de dix ans dont la santé est restée excellente jusqu'au mois de février 1905. Il n'y a aucun phénomène morbide digne d'être noté ni dans ses antécédents de famille, ni dans ses antécédents personnels. La maladie actuelle a débuté en février 1905 par des vomissements alimentaires, puis bientôt bilieux, qui survenaient sans cause et présentaient le type du vomissement cérébral ; bientôt apparurent des maux de tête, d'abord légers puis plus violents, siégeant de préférence au niveau des tempes. Ces deux ordres de phénomènes ne se montraient au début qu'à des intervalles assez éloignés.

Au mois de mai 1905, des crises convulsives firent leur apparition : le malade était pris de secousses au niveau des deux mains, puis des bras; les convulsions gagnaient ensuite les jambes ; la face était respectée d'ordinaire. Le malade ne se mordait pas la langue et n'urinait pas sous lui ; en général, il ne perdait pas connaissance, mais ressentait, à la suite de la crise, une sensation de fatigue persistante.

Ces crises, d'abord assez éloignées, se rapprochèrent ; le malade, à la fin de mai, en eut jusqu'à trois ou quatre par jour ; elles s'accompagnaient d'un redoublement de la céphalée et des vomissements. En juin et juillet, ces phénomènes parurent se calmer ; mais, vers la fin de juillet, le malade s'aperçut que sa vue faiblissait, il voyait trouble ; l'amblyopie fit, au mois d'août, de rapides progrès ; le malade perdit la vision des couleurs, la teinte jaune fut la dernière perçue.

Au commencement du mois d'août, la céphalée et les vomissements reparurent, des vertiges se montrèrent, la marche devint presque impossible.

Le 27 août 1905, l'enfant vint à la consultation à la Salpêtrière, où il fut admis. A cette époque, la perte de la vue n'était pas encore totale et les réflexes rotuliens, je note spécialement le fait, étaient normaux.

Dans les mois qui suivirent, on constata l'existence des vomissements, de la céphalée et des vertiges survenant par crises ; l'amblyopie évolua rapidement vers l'amaurose qui s'établit définitivement au mois d'octobre. Vers la même époque, on observa une très légère parésie faciale gauche.

A la fin de janvier 1906, les signes cliniques présentés par ce malade étaient ceux d'un néoplasme intra-cranien siégeant au niveau du cervelet.

L'existence d'une tumeur de l'encéphale était assurée par toute une série de symptômes des plus nets ; si les crises de céphalée avec vomissements avaient à peu près disparu depuis deux mois, si les convulsions ne s'étaient plus montrées depuis le mois d'octobre, l'amaurose était restée totale et se caractérisait à l'ophtalmoscope par une stase papillaire en voie de régression atrophique.

Il était facile de localiser au niveau du cervelet cette tumeur intra-cranienne ; le malade présentait en effet des troubles très manifestes de l'équilibre cinétique et de l'équilibre statique ; en le faisant marcher, on observait une titubation non douteuse ; il progressait les jambes écartées, élargissant sa base de sustentation ; arrêté, il ne

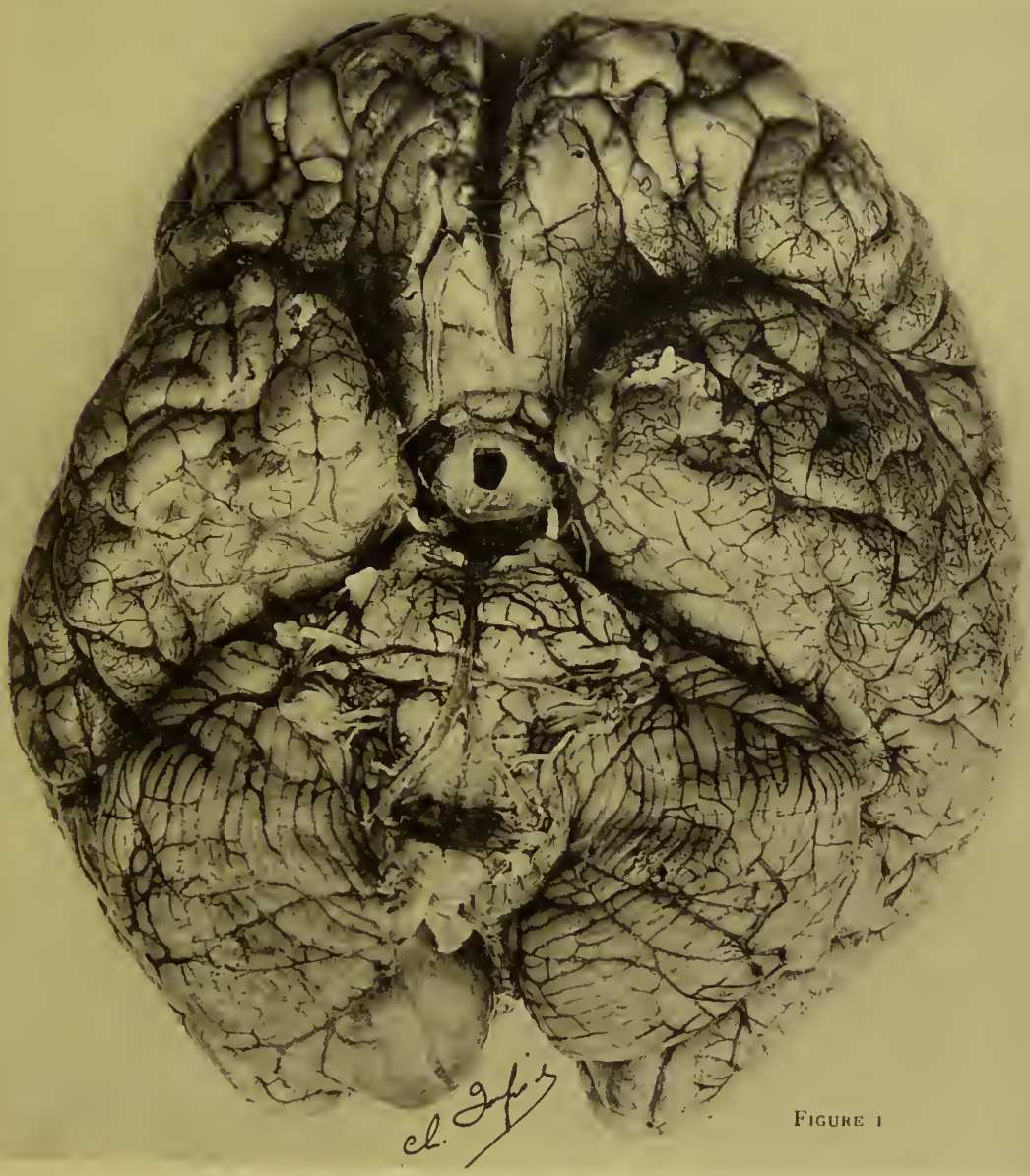


Figure 1

Figure 2

H. Delarue, Éditeur

Fig. 1. — Face inférieure de l'encéphale. — Gliome du cervelet (*Cas I*).
Fig. 2. — Coupe transversale de l'hémisphère droit. — Dilatation énorme du ventricule latéral (*Cas I*).

pouvait garder l'immobilité et piétinait sur place. Couché, les jambes en l'air, celles-ci étaient bientôt prises de tremblement; ce tremblement était manifeste également aux membres supérieurs lorsque le malade avait les bras étendus, surtout lorsqu'on lui faisait porter un objet un peu pesant. On mettait ainsi en évidence l'asthénie, la fatigabilité extrême qui le caractérisaient.

De plus, sans présenter les symptômes de l'asynergie cérébelleuse, la diadococinésie était chez lui troublée. Du côté des globes oculaires, il existait du nystagmus très évident. Quant aux vertiges présentés quelques mois auparavant par le malade, ils avaient passablement diminué. Il y avait donc là assez de symptômes pour justifier sans discussion une localisation cérébelleuse.

Il me paraissait plus difficile de préciser le siège exact de la tumeur; je pensais qu'elle occupait le côté gauche du cervelet, en me fondant surtout sur le fait que la percussion était un peu douloureuse du côté gauche au niveau de l'occiput, et sur l'apparition, au mois d'octobre 1905, d'une légère parésie faciale gauche qui persistait encore. Il semblait également que le malade, lorsqu'il marchait, avait une certaine tendance à être entraîné du côté gauche.

En ce qui concernait la nature de ce néoplasme cérébelleux, éliminant la syphilis et la tuberculose, je pensais qu'il s'agissait d'un gliome ou d'un sarcome. La ponction lombaire n'avait révélé la présence d'aucun élément anormal dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais le plus intéressant, c'était le syndrome de compression très accentuée qui avait évolué peu à peu, sous nos yeux, et qui se caractérisait par des phénomènes de compression cérébrale et par des phénomènes de compression radiculo-ganglionnaire.

Les phénomènes de compression cérébrale, outre ceux que j'ai signalés et qui sont habituels dans le cours des tumeurs de l'encéphale, consistaient en une augmentation progressive du volume de la tête, particulièrement des bosses frontales et pariétales, dans le développement d'une circulation veineuse collatérale bien visible au niveau du front, dans un bruit spécial obtenu par la percussion forte des os du crâne et qui avaient tout à fait le timbre du bruit de pot fêlé. Du côté de l'ouïe, on observait des signes qui indiquaient l'absence de lésions directes de la huitième paire et, au contraire, l'augmentation de la tension intra-cranienne; au premier rang, une diminution notable de la durée de la perception osseuse pour les vibrations du diapason.

Les phénomènes de compression radiculo-ganglionnaire étaient caractérisés par un syndrome tabétiforme; il est rare de le voir aussi complet et surtout d'assister à son développement progressif, comme cela avait été le cas chez ce malade. Le symptôme le plus objectif consistait en l'abolition des réflexes tendineux, les réflexes cutanés étant au contraire normaux et même vifs. Les réflexes rotuliens, conservés encore au mois d'août 1905, avaient peu à peu diminué, finalement ils avaient disparu ainsi que les réflexes achilléens. Les réflexes des membres supérieurs qui avaient persisté plus longtemps étaient abolis depuis décembre 1905.

Le malade présentait dans les mouvements volontaires quelques troubles de la coordination qui étaient bien des phénomènes ataxiques et non des phénomènes cérébelleux. Il y avait nettement de l'incoordination des membres supérieurs, le malade hésitait en

mettant son index sur le bout du nez et s'y reprenait à plusieurs fois avant d'y arriver exactement. Les mêmes troubles existaient, moins accentués, au niveau des membres inférieurs.

On observait des modifications importantes du côté des diverses sensibilités. La sensibilité superficielle était, il est vrai, intacte; le malade n'avait jamais présenté ni douleurs, ni phénomènes d'anesthésie à type radiculaire; mais la sensibilité osseuse était fortement touchée, la durée de la perception osseuse des vibrations du diapason était très notablement diminuée, à peu près symétriquement, au niveau des membres supérieurs jusqu'à l'extrémité supérieure de l'humérus, au niveau des membres inférieurs jusqu'à l'extrémité supérieure du fémur. Enfin le sens des attitudes s'émoussait progressivement; normal trois semaines auparavant, il était à ce moment fortement diminué au niveau des deux gros orteils. Aux mains, le pouce droit seul était atteint.

Depuis le commencement de janvier, étaient apparus des troubles de la miction, caractérisés par de la difficulté dans l'émission des urines; lorsque le besoin apparaissait, le malade était obligé de faire effort pendant deux ou trois minutes avant de pouvoir uriner.

Cet ensemble de phénomènes pathologiques, abolition de tous les réflexes tendineux, ataxie des mouvements, diminution de la sensibilité osseuse et du sens des attitudes, troubles de la miction, constituait bien un syndrome tabétiforme.

Dans les mois qui suivirent, l'état général du malade s'aggrava peu à peu, malgré des ponctions lombaires répétées et même une trépanation avec ablation d'une portion de l'occipital, mais sans incision de la dure-mère.

Le syndrome de compression cérébrale et radiculo-ganglionnaire resta très accentué, mais l'obnubilation intellectuelle du malade interdisait dans les derniers mois toute recherche un peu délicate, tant au point de vue de la sensibilité superficielle que du sens musculaire, de l'ataxie, etc.

Le malade mourut le 3 juillet 1906.

L'autopsie a montré qu'il s'agissait d'un gliome kystique du cervelet : le cervelet, ainsi que le montre la planche ci-jointe (pl. XVI, fig. 1), était transformé en une cavité kystique comprenant tout le lobe médian et empiétant sur les lobes latéraux.

On trouve d'une façon manifeste les signes d'une compression cérébrale intense : retiré de la boîte cranienne, le cerveau apparaît comme très augmenté de volume et très mou. Sur des coupes longitudinales, on voit que cette augmentation de volume est due à une dilatation excessive des ventricules latéraux (pl. XV, fig. 2).

Les coupes transversales de la protubérance montrent également une énorme dilatation ventriculaire (pl. XVI, fig. 2). Pas de dilatation du canal de l'épendyme.

Deuxième observation. — Je résume plus brièvement l'histoire d'un second malade chez lequel ce syndrome de compression médullaire, ou plutôt radiculo-ganglionnaire se traduisait également par des signes cliniques accentués.

Ce malade, âgé de trente ans, entra dans mon service au mois d'août 1906, se plaignant de céphalée et de vomissements. Comme antécédents, pas de syphilis, ni d'alcoo-

H. Delarue, Éditeur

Fig. 1. — Coupe transversale du cervelet. — Gliome kystique (*Cas I*).
Fig. 2. — Coupe transversale de la protubérance (*Cas I*).

lisme; en décembre 1905, le malade reçut une pierre au niveau de la région pariétale gauche, il y eut une petite plaie qui se cicatrisa rapidement. C'est peu de temps après qu'apparut la céphalée. En mars 1906, le malade eut une crise pendant laquelle il perdit connaissance; en juillet, il se plaignit de vomissements; au commencement d'août, deuxième crise avec perte de connaissance. Peu de temps après, le malade entra à la Salpêtrière; outre la céphalée et les vomissements on constatait surtout un affaiblissement de la mémoire, diminuée principalement pour les faits récents. Le diagnostic de tumeur cérébrale paraissait probable, mais toute tentative de localisation vaine. En ce qui concerne le syndrome médullaire on notait seulement que les divers réflexes tendineux étaient à peu près normaux, pourtant le rotulien et l'achilléen droits étaient un peu diminués : de plus, la ponction lombaire montrait l'existence d'une très forte tension du liquide céphalo-rachidien, mais on n'observait pas d'éléments cellulaires dans ce liquide.

On essaya le traitement spécifique, mais l'état général du malade s'aggrava rapidement et, à la fin de septembre 1906, ce malade était dans un état d'asthénie générale profonde, mais nullement paralysé. De gros troubles oculaires existaient maintenant : stase papillaire des plus nettes, réaction faible des pupilles à la lumière et grosse diminution de l'acuité visuelle, parésie du muscle droit externe de l'œil gauche et enfin hémianopsie en quadrant occupant la partie supérieure droite du champ visuel, tant de l'œil droit que de l'œil gauche.

Les vomissements, la céphalée persistaient; il s'y ajoutait un obscurcissement progressif de l'intelligence, mais sans troubles psychiques proprement dits. Ces signes ajoutés à la stase papillaire accentuée traduisaient la forte compression cérébrale, mais ne permettaient toujours pas une localisation bien précise de la tumeur. Il n'existait aucun trouble de la série cérébelleuse. Une localisation au niveau de la base paraissait la plus probable.

Le syndrome médullaire s'était au contraire très développé et contrastait avec la symptomatologie si pauvre, sauf les troubles oculaires, au point de vue cérébral.

Les réflexes rotuliens et achilléens, étaient complètement abolis des deux côtés; aux membres supérieurs, il y avait un notable affaiblissement des réflexes olécraniens, ainsi que des réflexes des fléchisseurs. En revanche, les réflexes cutanés étaient vifs.

Le malade se plaignait d'une certaine raideur de la nuque qui rendait les mouvements du cou difficiles et douloureux. Depuis quelque temps, existaient de véritables crises viscérales du côté de l'estomac et de l'intestin, survenant brusquement et disparaissant de même. Ces crises apparaissaient sans cause, duraient le plus souvent deux ou trois heures, mais pouvaient persister plusieurs jours; elles s'accompagnaient d'hyperesthésie des régions épigastrique et péri-ombilicale. Le malade se plaignait de fourmillements et d'engourdissements des deux mains, sans trouble de la sensibilité objective à proprement parler (sensibilité superficielle, sensibilité profonde, osseuse, musculaire, etc.); le malade reconnaissait assez mal les objets qu'il avait dans la main, lorsqu'il avait les yeux fermés, mais il fallait tenir compte de l'obnubilation intellectuelle qui interdisait toute recherche un peu délicate.

Le malade mourut à la fin d'octobre sans présenter de nouveaux phénomènes pathologiques intéressants.

L'autopsie montra un gliome du lobe temporal gauche affleurant d'un côté à l'écorce grise et, d'autre part, aux ventricules latéraux. Il s'agit d'un gliome qui détruit la couronne rayonnante, le faisceau longitudinal inférieur, les radiations optiques; sur aucun point, on ne trouve d'altération de la voie motrice. La couche optique est intacte. Comme dans le cas précédent, il existait une compression cérébrale accentuée et les cavités ventriculaires étaient fortement dilatées.

Dans la plupart des cas, les signes cliniques indiquant l'atteinte du nerf radiculaire et des cordons postérieurs de la moelle sont beaucoup moins accentués : voici, résumée, l'histoire clinique de deux malades qui rentrent dans cette catégorie de faits.

Troisième observation. — Une jeune femme de vingt-quatre ans, dans les antécédents de laquelle on trouve la tuberculose héréditaire (mère morte de tuberculose pulmonaire), conjugale (mari mort phtisique quelques mois après son mariage), et personnelle (coxalgie, dans l'enfance), se plaint, depuis le mois de septembre 1902, de vertiges, puis, quelques jours après, de céphalée et de diplopie. Bientôt, apparaît une amblyopie progressive qui, dès le 15 novembre, aboutit à une amaurose totale. La malade entre à la Salpêtrière le 24 novembre, et fait peu de temps après l'objet d'une de mes leçons du vendredi [1].

On observait alors, outre l'amaurose complète, due à une stase papillaire intense, une ophtalmoplégie bilatérale totale et une anosmie à peu près complète. Du côté de la face, existait une paralysie faciale inférieure droite, et du côté des membres une parésie généralisée plus nette au niveau du membre inférieur droit; il y avait enfin une hyperesthésie de la moitié droite du corps.

Les réflexes tendineux étaient abolis, aussi bien au niveau des membres inférieurs (réflexes rotuliens et achilléens) que des membres supérieurs (réflexes du poignet, du coude et de la main).

Les réflexes cutanés abdominaux faisaient également défaut; il existait un certain degré d'hypotonie musculaire. C'est à ces seuls phénomènes que se réduisait le syndrome clinique de compression radiculo-ganglionnaire. Il n'y avait pas d'ataxie, pas de perte du sens des attitudes segmentaires, ni de la perception stéréognostique.

La malade était devenue gâteuse, mais il en fallait accuser son état de torpeur intellectuelle.

La ponction lombaire montrait une forte augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien, sans éléments anormaux dans ce liquide.

Le diagnostic porté fut celui de tumeur cérébrale localisée au niveau de la région pédonculaire, soit que la tumeur atteignît directement les noyaux, soit qu'elle comprimât simplement les pédoncules cérébraux, particulièrement le droit.

1. Leçon du 12 décembre 1902. Tumeur cérébrale avec abolition des réflexes tendineux (*Archives de neurologie*, 1904, n° 97.)

La malade mourut peu de temps après dans les premiers mois de 1903. L'autopsie montra qu'il s'agissait d'un sarcome de la région optique inférieure droite, comprimant les tubercules quadrijumeaux et le pédoncule cérébral droit.

Quatrième observation. — La dernière observation clinique[1] concerne un malade de cinquante-huit ans, atteint brusquement, à la fin de septembre 1905, d'un ictus ayant laissé à sa suite une hémiparésie droite légère. Puis apparurent des crises de céphalée, des vomissements, une obnubilation intellectuelle progressive. Entré à la Salpêtrière à la fin d'octobre 1905, on observe chez lui une hémiparésie droite complète avec hémi-tremblement à larges oscillations accompagné d'hémiataxie.

Les réflexes tendineux étaient un peu affaiblis du côté paralysé et très diminués du côté opposé. La ponction lombaire montra un liquide s'écoulant sous forte pression, et ne renfermant aucun élément anormal. On pensa à une tumeur du lobe frontal gauche avec propagation à la voie pyramidale.

L'obnubilation intellectuelle fit de grands progrès, l'hémiparésie droite se transforma en une hémiplégie complète, et en même temps les réflexes rotuliens disparurent, les réflexes achilléens n'étant qu'affaiblis.

Le malade mourut le 27 décembre 1905, et l'examen microscopique montra une tumeur des deux tiers antérieurs du corps calleux, sans grande dilatation ventriculaire.

II. — Déductions cliniques

De la confrontation des observations des auteurs avec celles recueillies dans mon service, il me paraît possible de tirer sinon un tableau clinique du moins une esquisse de la symptômatologie de la compression radiculo-ganglionnaire dans les tumeurs de l'encéphale.

La compression radiculo-ganglionnaire dans les tumeurs cérébrales peut se traduire par un syndrome clinique assez net et qu'il est facile de diagnostiquer pour peu qu'on ait l'attention attirée de ce côté, mais le plus fréquemment la symptomatologie est obscure, la lésion reste latente pendant la vie et sa découverte est une surprise d'autopsie; c'est qu'on se heurte à une difficulté dans l'observation des phénomènes cliniques : si l'on interroge le malade à la période du début au moment où un examen minutieux est possible, on l'observe trop tôt, avant que les manifestations cliniques qui demandent pour apparaître une compression radiculo-médullaire d'assez longue durée aient eu le temps de se montrer; si l'on examine le malade alors que la tumeur cérébrale évolue depuis longtemps, on risque de voir les phénomènes de compression radiculo-médullaire masqués par la symptomatologie toujours

1. Voir l'observation complète de ce malade, dans le chapitre précédent de cet ouvrage : *Tumeurs du corps calleux*, première observation personnelle, page 341.

plus bruyante propre à la tumeur elle-même et à la compression cérébrale qu'elle détermine.

Le plus souvent, la compression radiculo-ganglionnaire, si je m'en rapporte aux constatations faites dans mon service, demeure presque latente; le malade se plaint parfois de quelques douleurs à la nuque, d'un peu d'engourdissement au réveil au niveau des bras ou des jambes et sur ces mêmes régions d'une sensation désagréable d'eau qui coule ou encore de carton mouillé.

C'est à ces simples phénomènes subjectifs que se réduit fréquemment le syndrome de compression; on conçoit qu'ils puissent passer inaperçus si on ne les recherche pas de parti pris, minutieusement, chez des sujets à intelligence encore normale et en dehors des paroxysmes douloureux d'autre origine qui peuvent masquer leur existence. Ces signes cliniques peu accentués correspondent sans doute au point de vue anatomique à des lésions de dégénérescence récentes.

Si la compression radiculo-médullaire est plus forte et surtout si elle s'exerce depuis longtemps, le processus lésionnel s'accentue et à des modifications histologiques plus graves correspondent des phénomènes cliniques plus marqués.

Le symptôme qui éveille avant tout autre l'attention, c'est la diminution progressive, puis la disparition des réflexes rotuliens. Ce phénomène, très objectif, observé dans un cas de tumeur cérébrale doit faire immédiatement penser à la compression radiculo-médullaire s'il n'existe aucune autre cause susceptible de l'expliquer.

Bientôt d'ailleurs, les réflexes achilléens s'abolissent à leur tour. Les réflexes tendineux des membres supérieurs sont d'ordinaire mieux conservés, mais ils disparaissent également dans les cas accentués.

L'état des réflexes cutanés est variable et ne paraît pas avoir de signification précise.

En dehors des troubles des réflexes, les autres phénomènes de compression médullo-radiculaire sont d'une recherche plus difficile et d'une appréciation plus délicate. Parfois le malade présente quelques troubles de la marche, il lance un peu les jambes, vacille légèrement s'il se retourne avec brusquerie. La main éprouve une légère incertitude avant de saisir un objet. On conçoit qu'il faille une analyse soignée pour mettre en évidence ces légers phénomènes ataxiques et les distinguer des troubles cérébelleux, surtout s'il s'agit d'une tumeur du cervelet.

On observe assez fréquemment des troubles de la sensibilité subjective ou objective : le malade se plaint de quelques douleurs, survenant parfois par accès, mais ne passant pas comme des éclairs et n'ayant pas l'acuité des

douleurs tabétiques; en général, c'est plutôt une sensation d'endolorissement. C'est à la nuque avec irradiations au niveau des bras que j'ai le plus fréquemment observé ces phénomènes douloureux.

Les troubles de la sensibilité objective sont fréquents; en des points correspondant le plus souvent aux parties douloureuses, le long du bord interne des avant-bras et des bras, par exemple, il existe des zones d'hypoesthésie, concernant en général tous les modes, paraissant affecter une distribution radiculaire. En général, ces zones d'hypoesthésie sont assez mal délimitées, les bords n'en sont pas nets; mais elles semblent peu varier d'un jour à l'autre et, dans les cas où elles existent, je les ai toujours trouvées semblables à elles-mêmes. Dans un récent cas de tumeur du cervelet, Balint [1] a observé des troubles de sensibilité objective assez accentués, qu'il a tendance à rapporter aux lésions des racines postérieures; c'était une hypoalgésie assez considérable avec hypoesthésie moins accentuée, affectant le type radiculaire, à peu près symétrique des deux côtés, remontant jusqu'à la VIIIe racine cervicale, descendant jusqu'aux dernières paires lombaires et laissant complètement intactes les VIe et VIIe dorsales des deux côtés.

Les sensibilités profondes ne sont pas respectées : la sensibilité osseuse est parfois touchée, on peut observer de l'hypoesthésie et surtout de la diminution dans la durée de conductibilité des vibrations du diapason : cette étude de la sensibilité osseuse au diapason ne devra jamais être omise à l'avenir chez les malades atteints de tumeur cérébrale. La sensibilité articulaire est quelquefois émoussée, mais ces troubles m'ont toujours paru légers et localisés uniquement aux extrémités (doigts et orteils).

Enfin j'ai constaté chez un malade l'existence de crises gastriques et surtout intestinales rappelant les crises viscérales du tabes, apparaissant soudain et disparaissant sans motif, vraiment intolérables et seulement calmées, d'une manière imparfaite, par de hautes doses de morphine : je crois pouvoir les attribuer à la compression radiculo-ganglionnaire et aux lésions médullaires qui en dépendent.

Peut-on décrire, à l'exemple d'Hoffmann, un syndrome médullaire encore plus objectif, caractérisé par une ataxie marquée et par de violentes douleurs fulgurantes, en un mot par des symptômes vraiment tabétiformes?

Aucun cas probant n'a encore été publié, nous avons vu quelles réserves il convenait de faire à propos de l'observation d'Hoffmann; toutefois, étant donné mon premier cas, qui par certains côtés s'en rapproche, je n'oserais affirmer qu'un tel tableau clinique ne puisse s'observer exceptionnellement.

1. Balint. Contribution à la physiologie et à la pathologie des racines sensitives de la moelle. (*Zeitschrift f. Klin. Medic.*, 1909, II. 1, p. 17.)

On pourrait, dans des cas analogues, être amené à faire le diagnostic différentiel avec le tabes : la ponction lombaire serait alors d'un grand secours, la lymphocytose à peu près constante dans le tabes manquant presque toujours dans les tumeurs cérébrales.

Mais il faut bien savoir que dans la majorité des cas la compression radiculo-ganglionnaire même assez accentuée ne se traduit que par des symptômes assez effacés qui demandent à être cherchés.

Assez fréquemment on n'observe qu'une diminution légère des réflexes; parfois on ne constate aucun signe clinique.

Cependant, là encore, nous avons à notre portée un moyen simple de mettre en évidence l'excès de pression du liquide céphalo-rachidien en la mesurant au manomètre au cours de la ponction lombaire. Il convient de donner au sujet une attitude toujours la même, la pression intrarachidienne variant avec la position du malade : le sujet étant placé bien à plat, dans le décubitus latéral gauche, la pression du liquide céphalo-rachidien oscille chez l'homme normal entre 12 à 14 centimètres d'eau; ce sont les chiffres qu'ont fournis à Lejonne de nombreuses recherches; ils concordent d'ailleurs avec ceux que Quincke avaient établis antérieurement. Dans les tumeurs cérébrales où existent des phénomènes de compression radiculo-ganglionnaire, la pression s'élève au moins à 25 centimètres et atteint parfois 40 centimètres d'eau. Dans les recherches entreprises dans mon service et portant sur les maladies chroniques du système nerveux les plus variées, je n'ai jamais rencontré une augmentation aussi marquée de la pression intrarachidienne.

Il est donc possible, au moyen du manomètre, de rendre objective l'existence de l'excès de pression subi par la moelle et les racines du fait du liquide céphalo-rachidien. L'évaluation à vue d'œil de la force du jet du liquide pendant la ponction lombaire ne suffit pas; si le liquide coule avec violence, la pression est certainement augmentée, mais il peut s'échapper goutte à goutte avec une pression néanmoins forte, le fait a été plusieurs fois observé[1].

Anatomie pathologique

I. — Lésions radiculo-ganglionnaires

Les lésions anatomiques observées au niveau de la moelle et des racines rachidiennes, tout en différant d'intensité selon que la compression a été

1. Dans plusieurs publications récentes, J. Parisot (*Congrès de Nantes*, 28 août 1909; *Revue médic. de l'Est*, 1910, nos 4 et 5, etc.) vient d'insister à nouveau sur ce point avec juste raison et le manomètre qu'il a fait construire facilite la mesure de la tension du liquide céphalo-rachidien et permet d'évaluer ses variations au cours de la ponction lombaire.

faible ou forte, courte ou prolongée, paraissent bien, du moins si je m'en rapporte aux cas que j'ai observés moi-même ou que mes élèves ont étudiés sous ma direction[1], avoir un siège précis et invariable, un type histologique particulier, un mécanisme pathogénique identique.

La lésion primitive siège au niveau des racines rachidiennes, particulièrement au niveau de la racine postérieure dans son trajet à travers le canal dural, jusqu'au ganglion ; ce point a été solidement établi par les belles recherches de Nageotte.

Déjà, à l'œil nu, dans les cas favorables, je veux dire ceux dans lesquels la compression radiculo-médullaire s'est montrée à un haut degré, on observe une sorte d'hydropisie du canal dural et des masses ganglionnaires correspondantes qui affectent un aspect pseudokystique tout particulier. L'ouverture du canal dural est transformée en une sorte de fossette et le canal lui-même peut quelquefois permettre l'introduction d'un fin stylet; celui-ci, poussé avec précaution, pénètre jusqu'au ganglion, parfois même il en fait le tour, au moins en partie, et, de temps en temps, on a la sensation de petits obstacles que l'on surmonte, ceux-ci étant dus à la présence de fines travées fibreuses que déchire le stylet.

On peut donc, à l'œil nu déjà, se rendre compte qu'il existe une véritable dislocation des différents faisceaux qui, normalement, constituent les racines rachidiennes antérieures et postérieures; les fibres radiculaires, au lieu de former un paquet serré, sont écartées les unes des autres et même la masse ganglionnaire ne constitue plus un tout complet ; non seulement elle baigne à sa périphérie dans le liquide céphalo-rachidien, mais même celui-ci a parfois pénétré dans les mailles ganglionnaires, au moins dans la partie proximale du ganglion (pl. XVII, fig. 1).

A l'aide du microscope, on voit que la lésion consiste essentiellement en une irruption du liquide céphalo-rachidien qui s'est déposé à travers les mailles du tissu conjonctivo-vasculaire des racines : il s'est produit un élargissement considérable des divers espaces conjonctifs, d'où une dislocation spéciale des fascicules nerveux.

Ce processus ne se limite pas strictement au canal dural : si nous examinons une racine depuis la moelle jusqu'au ganglion nous voyons que déjà près de la moelle, il y a un élargissement des espaces conjonctivo-vasculaires de la racine postérieure. Cet élargissement, à ce niveau, est limité uniquement aux grandes travées conjonctives et respecte les trabécules de deuxième

1. Une partie des détails qui vont suivre a été empruntée à un travail de mon ancien chef de clinique P. Lejonne : La compression radiculo-ganglionnaire dans les tumeurs de l'encéphale. (*L'Encéphale*, mars 1907.)

ordre qui cloisonnent en logettes chaque fascicule radiculaire. Cet écartement des divers fascicules s'exagère à mesure que l'on s'éloigne de la moelle, et, au point précis où l'arachnoïde et la dure-mère s'accolent l'une à l'autre pour constituer à la racine une sorte de gaine, on constate que le contact normal des deux méninges avec la racine n'existe plus; le canal dural a un diamètre deux ou trois fois plus grand que normalement: tantôt il a conservé sa forme arrondie, tantôt il est plus ou moins ovalaire; les fascicules radiculaires sont séparés les uns des autres; tandis que les uns sont restés arrondis, d'autres ont été comprimés, étirés, de sorte que, sur une coupe transversale, ils affectent la forme de bandes, de rubans, parfois plaqués à la face interne du canal dural (pl. XVII, fig. 2 et 3). A travers la cavité du canal dural, cheminent des travées conjonctives très minces, filamenteuses, qui cloisonnent plus ou moins cette cavité.

Cet état lésionnel s'exagère à mesure qu'on se rapproche du ganglion et atteint son maximum un peu au-dessus du pôle proximal de celui-ci, au niveau de cette « *zone fragile* » dont Nageotte a bien montré les affinités pathologiques.

Mais, arrivé au ganglion, probablement à cause de l'épaisseur et de la résistance des travées conjonctives, le processus de dislocation est beaucoup moins accusé qu'au niveau des filets radiculaires et diminue très rapidement dès qu'on s'éloigne du pôle médullaire du ganglion.

A côté de la lésion de la racine postérieure, on observe d'ordinaire une lésion de même nature au niveau de la racine antérieure; mais celle-ci, toujours d'intensité moindre, est dans certains cas très discrète (pl. XVII, fig. 2).

La raison de la différence entre l'intensité des lésions des deux racines tient probablement, ainsi que le pensent Sicard et Cestan [1] à ce fait que la racine antérieure se divise en moins de fascicules que la racine postérieure, que la gaine d'enveloppe est plus épaisse et surtout que les culs-de-sac arachnoïdiens pénètrent beaucoup moins profondément au niveau de la racine antérieure que de la racine postérieure.

Telle est la lésion primitive, lésion *uniquement mécanique*, que nous observons au niveau des racines et des ganglions rachidiens; elle est l'indice d'une compression radiculaire intense et prolongée.

A côté de ce *type grave*, il y a place pour un *type léger* : dans ce dernier, les modifications, augmentation de volume du ganglion, élargissement du canal dural, passent à peu près inaperçues au point de vue macroscopique.

Au microscope, on voit que les diverses travées conjonctives séparant les

1. Sicard et Cestan. *Société médicale des hôpitaux*, 24 juin 1904.

Figure 1

Figure 2

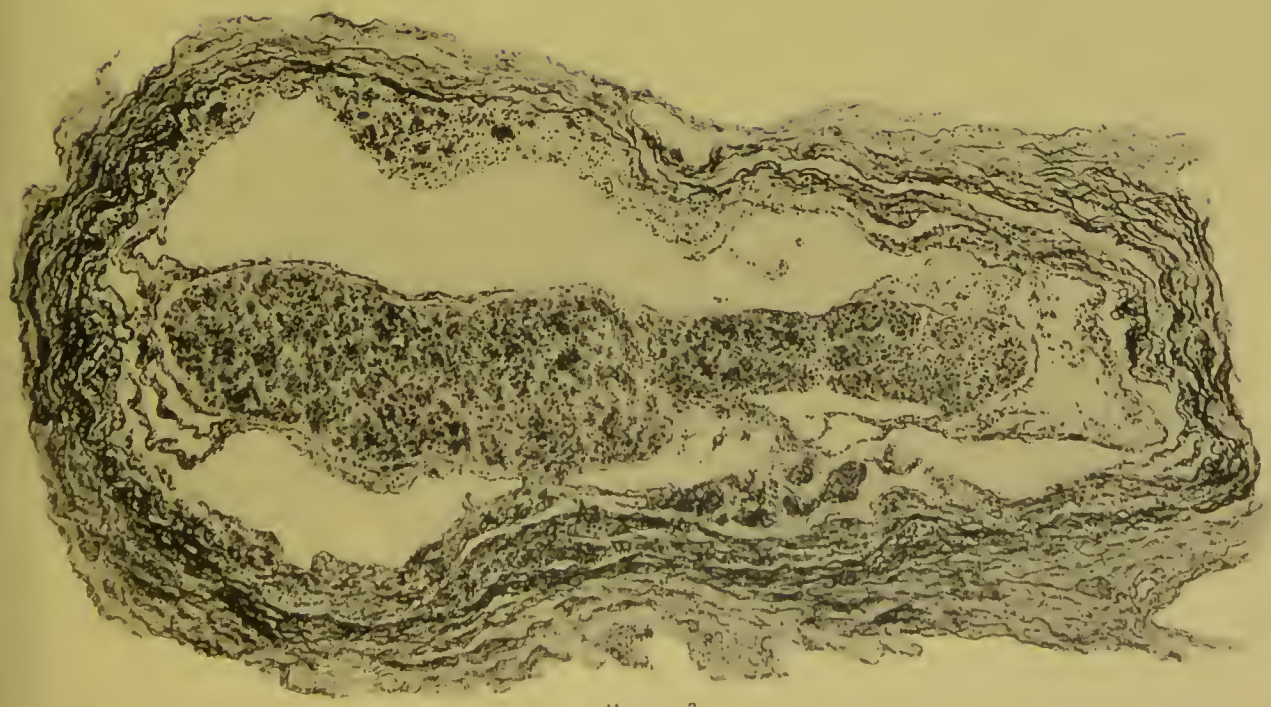


Figure 3

H. Delarue, Éditeur

Fig. 1. — Coupe longitudinale d'un nerf radiculaire. — Dissociation de la racine postérieure au niveau de la zône fragile; cavité remplie de liquide s'étendant jusqu'au ganglion dont l'extrémité proximale est déprimée.

Fig. 2. — Coupe transversale du nerf radiculaire au niveau de la zône fragile. — La racine antérieure presque normale contraste avec la racine postérieure dissociée.

Fig. 3. — Dessin d'un fragment de la fig. 2 à un plus fort grossissement. — Certains fascicules nerveux baignent en pleine cavité au milieu du liquide cephalo-rachidien; d'autres sont plaqués à la périphérie, à la face interne du sac dural.

îlots de tissu nerveux sont souvent creusées de mailles plus ou moins larges; on sent qu'elles ont subi un commencement de distension, un espace existe entre la racine et la face interne du canal dural, il y a eu séparation des racines d'avec la paroi du canal par le liquide céphalo-rachidien sous pression.

Tous les intermédiaires, on le conçoit, peuvent exister entre le type grave et le type léger.

A côté de cette lésion fondamentale, il faut faire une petite place aux lésions vasculaires : les veines centrales ou périphériques sont parfois dilatées, un peu plus remplies de sang qu'il n'est habituel. Autour des vaisseaux veineux, autour des capillaires, il n'est pas rare de rencontrer quelques cellules rondes, des globules blancs parfois réunis en petits amas; plus rarement, il y a de petites hémorragies interstitielles. Ces troubles circulatoires peu importants paraissent secondaires à l'irritation mécanique et nettement subordonnés à celle-ci.

Enfin, signe négatif fort important à mon avis, je n'ai jamais observé de multiplication des cellules conjonctives, pas d'amas diapédétiques, rien qui rappelle une inflammation; à peine, à travers les lamelles et les faisceaux conjonctifs, existe-t-il quelques cellules plates en nombre un peu plus considérable qu'à l'état normal.

Le type lésionnel que je viens de décrire, l'écartement mécanique de la charpente conjonctivo-vasculaire des racines dans le canal dural, existe dans les cas accentués sur toute la hauteur de la moelle, mais l'intensité des lésions diminue sensiblement de haut en bas : maxima dans toute la chaîne ganglionnaire cervicale, très marquée encore dans la région dorsale, moins grande au niveau des ganglions lombosacrés. Macroscopiquement, les ganglions et le canal dural peuvent paraître aussi dilatés à la région lombaire qu'à la région cervicale; mais, même alors, le processus histologique, la dislocation et l'écartement des fascicules, sont moindres dans les régions inférieures que dans les régions supérieures.

Dans les cas moins intenses, cette distension existe d'ordinaire uniquement à la région cervicale; il semble qu'alors le processus puisse agir racine par racine, attaquant l'une et respectant la voisine, selon que telle racine sera plus vulnérable que telle autre, pour une raison permanente (inclinaison particulière de son trajet, pénétration profonde des culs-de-sac arachnoïdiens entre ses fascicules) ou seulement toute fortuite (toute cause ayant pu amener un tiraillement de la racine, un traumatisme par exemple).

Étudions maintenant le retentissement de la lésion initiale sur le tube nerveux : celui-ci peut réagir *localement* dans son trajet radiculaire, avec maximum au niveau du canal dural, ou *à distance* au niveau de la zone

d'entrée des racines postérieures et de l'épanouissement de leurs fibres dans les cordons postérieurs; le processus est d'ailleurs, dans les deux cas, à peu près semblable.

A un premier degré, il y a une désintégration granuleuse de la myéline; cette désintégration prend rarement toute l'épaisseur d'une gaine myélinique donnée: le plus souvent, tout en gardant plus ou moins sa configuration générale, malgré un certain degré de dilatation et d'amincissement, la gaine se charge de granulations noires dispersées çà et là. Parfois, ces granulations se fondent les unes dans les autres et alors elles constituent une bande noire entourant en demi-cercle le cylindraxe; tantôt elles sont placées à côté les unes des autres et nettement individualisées. Même, des granulations analogues, mais très petites, se montrent, bien que plus rarement, dans l'épaisseur même du cylindraxe : on se rend compte de la situation vraiment intracylindraxile de ces granulations, en faisant varier la vis micrométrique d'une manière appropriée.

Jamais les modifications myéliniques ne s'accompagnent de corps granuleux; on n'en rencontre aucun dans les espaces interstitiels, particulièrement dans les gaines lymphatiques périvasculaires.

De même, les granulations myéliniques sont presque toujours intratubulaires; les granulations interstitielles sont beaucoup plus rares.

Un degré de plus, et il y a démyélinisation presque complète.

Le cylindraxe ne présente pas, le plus souvent, d'altérations appréciables. Au contraire, dans le type grave, il est tantôt gonflé, gros, pâle, parfois vésiculeux, remplissant complètement la gaine, tantôt petit, souvent replié sur lui-même et comme plaqué à la périphérie du tube: mais dans tous les cas que j'ai observés, même dans les plus accentués, le cylindraxe persistait et pouvait toujours être reconnu.

Le processus lésionnel du tube nerveux dans les nerfs radiculaires suit la lésion mécanique de la charpente conjonctivo-vasculaire et lui est proportionnel; il prédomine donc à la région cervicale pour diminuer graduellement jusqu'à la région sacrée. De même, dans chaque segment radiculaire envisagé depuis la moelle jusqu'au ganglion, il existe un maximum de lésions parenchymateuses dans le canal dural au niveau de la « zone de Nageotte », là où, précisément, nous avons trouvé, développés à leur degré le plus marqué, l'élargissement et la dislocation des travées conjonctives.

Il n'y a pas de lésions appréciables du côté des cellules du ganglion rachidien ; peut-être quelques-unes ont-elles disparu dans les cas où existe l'écartement des travées conjonctives du pôle médullaire du ganglion; mais celles qui restent et qui sont assurément la grande majorité m'ont toujours semblé parfaitement saines.

La description donnée par Nageotte [1] des lésions dont il a eu le grand mérite de découvrir le siège diffère en plusieurs points importants de celle que je viens de tracer.

« Le siège de la lésion est sur le trajet du nerf radiculaire un peu au-dessous du point où cesse la cavité sous-arachnoïdienne » ; on peut, je crois, considérer ce point comme acquis, avec cette petite réserve que c'est plutôt au niveau même de la terminaison de la cavité qu'un peu au dessous.

Quant à la lésion elle-même, il faut distinguer les lésions parenchymateuses et les lésions interstitielles. Au point de vue parenchymateux, il s'agit d'un processus localisé, limité à une étendue restreinte des tubes nerveux, non destructif, affectant le caractère d'une névrite segmentaire périaxile; jusqu'ici, je suis pleinement d'accord avec Nageotte; mais il n'en va plus de même en ce qui concerne les lésions de la charpente conjonctivo-vasculaire.

Pourtant Nageotte a parfaitement vu et figuré « une intumescence ganglioforme située au-dessus du ganglion rachidien » sur le trajet de certains nerfs radiculaires, mais au lieu de la décrire comme une cavité due à une dislocation de la trame conjonctivo-vasculaire, il la considère comme une lésion de « périnévrite, véritable néoplasme inflammatoire développé aux dépens des méninges (arachnoïde et dure-mère), qui, progressivement, se transforment dans cette région en périnèvre (gaine lamelleuse et tissu périfasciculaire) ».

A la constitution de ce néoplasme inflammatoire concourent également « des lésions d'endonévrite caractérisées par une hyperplasie du tissu conjonctif intrafasciculaire avec augmentation du nombre de ses cellules et par des altérations locales des tubes nerveux. Ces lésions frappent les racines antérieures aussi bien que les postérieures. »

Retenons encore de cette description que les altérations veineuses font totalement défaut et que les vaisseaux n'offrent que des altérations peu importantes; « en un mot, c'est un néoplasme inflammatoire banal sans caractère défini. »

Nous retrouvons ce tableau anatomique sans changement appréciable dans les dernières éditions de Cornil et Ranvier [2] et du *Traité de médecine* [3].

Nageotte fonde sur trois cas l'étude histologique qu'il donne de cette lésion radiculaire; j'ai négligé de parti pris les détails qu'il donne sur le premier de ces cas, assez différent, d'ailleurs, des deux autres, car il est probable qu'il s'agit là d'un cas où des lésions syphilitiques se sont surajoutées.

1. Sur la nature et la pathogénie des lésions radiculaires de la moelle qui accompagnent les tumeurs cérébrales. (*Rev. neurol.*, 1904, p. 1.)

2. Cornil et Ranvier, t. III, p. 193.

3. *Traité de médecine de* Charcot, Bouchard et Brissaud, t. X, p. 158.

Les deux autres cas que j'ai résumés sont des faits qu'il n'y a pas à discuter au point de vue anatomique avec un observateur aussi compétent que Nageotte; il me paraît cependant qu'on peut faire quelques objections au point de vue de leur interprétation; elles seront à leur place quand j'étudierai la pathogénie de ces lésions.

Je dirai seulement que dans tous les cas examinés par moi et mes élèves (dix-sept cas, à l'heure actuelle), nous n'avons jamais trouvé de phénomènes inflammatoires accentués et toujours, au contraire, des lésions mécaniques de distension.

Je n'ai constaté que des lésions insignifiantes sur les racines antérieures. En aucun cas, elles ne m'ont paru avoir de retentissement sur les nerfs moteurs périphériques.

II. — Lésions médullaires

Dans la moelle, tous les auteurs sont d'accord pour dire que le maximum des lésions siège dans les cordons postérieurs et d'une façon plus précise dans la zone d'entrée des racines.

« Le processus dégénératif, dit Hoche [1], prend naissance au moment du passage de la racine à travers la pie-mère, suivant une direction plus ou moins oblique, endroit où elle présente ses particularités de structure bien connues, étranglement et perte de la gaine de Schwann... En général, la dégénération commence juste au lieu de passage de la racine à travers la pie-mère, ou bien immédiatement en dedans vers l'intérieur de la moelle; ce n'est que rarement que le processus atteint une très petite portion de la partie extra-spinale des racines en marchant vers le ganglion rachidien. »

Le processus dégénératif n'est pas strictement limité aux zones d'entrée, des racines. « De ce point, sur des coupes longitudinales favorables, on peut suivre les fibres dégénérées dans les cordons postérieurs, aussi bien dans une direction ascendante que dans une direction descendante. »

On sait que la vieille division des cordons postérieurs en cordons de Goll et de Burdach a surtout maintenant un intérêt historique et qu'il vaut mieux diviser les fibres de ces cordons, selon leur origine, en fibres endogènes que s'envoient les différents étages de la moelle, et en fibres exogènes ou d'origine radiculaire.

D'une manière générale, les auteurs qui emploient presque tous l'ancienne dénomination, ce qui fait que parfois leurs descriptions manquent de précision, concluent que la dégénération est bien limitée aux régions occupées par les fibres radiculaires, « les fibres endogènes au contraire n'étant le plus souvent

1. Hoche. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.*, vol. XI.

pas prises ou ne contenant que quelques fibres dégénérées, toujours en bien moins grand nombre que les fibres exogènes[1]. »

Le processus dans les cordons postérieurs ne s'étend pas, en général, à toute la longueur des fibres atteintes; cependant, on a pu suivre quelquefois la dégénération jusqu'aux noyaux de Burdach et de Goll.

En ce qui concerne les fibres fines, fibres massées comme l'on sait au niveau des zones de Lissauer, presque tous les auteurs ont trouvé ces zones parfaitement normales. Dans deux cas Batten et Collier y ont observé quelques fibres dégénérées, mais cette dégénérescence était toujours très peu marquée.

Les fibres radiculaires irradiant dans diverses directions, on peut suivre le processus lésionnel, en dehors des cordons postérieurs, au niveau de la substance grise des cornes postérieures, dans les colonnes de Clarke, parfois même jusque dans les cornes antérieures. Ce sont là des lésions très rares et toujours très peu accentuées.

Les fibres endogènes, nous l'avons dit, sont ordinairement respectées et le processus est radiculaire; cependant Ursin[2], contrairement à la grande majorité des auteurs, pense qu'il existe une lésion primitive des cordons postérieurs, lésion autonome, nullement d'origine radiculaire et que c'est seulement dans les cas graves qu'il y aurait, s'ajoutant à la lésion primitive, une dégénération secondaire ascendante d'origine radiculaire.

Mais tous les auteurs[3] ont combattu unanimement cette manière de voir; aucun n'a retrouvé les lésions primitives des cordons postérieurs d'Ursin.

Les recherches entreprises dans mon service ont confirmé la lésion signalée par les auteurs, c'est-à-dire la lésion des cordons postérieurs avec maximum au niveau de la zone d'entrée des racines postérieures.

La lésion nous a paru strictement limitée aux zones radiculaires (zones cornu-radiculaires, bandelettes externes, champs postérieurs internes et externes). C'est immédiatement en dedans du bord interne de la corne postérieure, au point précis où se tassent les grosses fibres de la racine correspondante que nous avons trouvé le maximum des lésions. Elles sont sensiblement moins accentuées à mesure que l'on s'éloigne du bord interne de la corne postérieure pour gagner la zone des bandelettes externes.

Si, par la méthode de Marchi, on peut observer quelques granulations excessivement rares, au niveau de la moelle cervicale, par exemple, dans la région cornu-commissurale, ces granulations ne dépassent pas en nombre celles qu'on rencontre dans toute espèce de moelle, indices à ce qu'il semble de la désin-

1. Batten et Collier, *loco citato.*
2. Ursin. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.*, Bd. XI.
3. Kirchgasser. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. XIII.

tégration physiologique qui se passe habituellement au niveau de certains tubes nerveux, à moins qu'on ne veuille y voir la lésion des fibres radiculaires qui traversent la région cornu-commissurale pour se rendre autour des cellules de Clarke et des grandes cellules de la corne antérieure.

Les fibres endogènes nous ont toujours paru respectées par le processus.

La lésion semble affecter principalement les fibres courtes et moyennes, alors que les fibres longues, médullo-bulbaires, sont moins atteintes. Les zones de Lissauer sont en général épargnées (v. pl. XVIII).

Nageotte[1], à propos de la répartition des lésions dans le cordon postérieur, fait une distinction avec le tabes, où, dit-il, l'altération frappe d'abord certains systèmes élémentaires de fibres radiculaires et respecte certains autres systèmes.

Je rappelle que d'après Flechsig, un système élémentaire de fibres est l'ensemble des fibres de même intercalation, c'est-à-dire des fibres qui vont des cellules d'une certaine espèce, aux cellules d'une autre espèce.

La lésion des cordons postérieurs dans le tabes serait, d'après Nageotte, non seulement radiculaire mais systématique ; au contraire, dans les tumeurs cérébrales, la lésion, quoique également radiculaire, serait non systématique.

Je n'entends nullement ici discuter la question du tabes ; pour les lésions médullaires des tumeurs cérébrales, je crois que Nageotte a raison dans la grande majorité des cas ; je n'ose dire dans tous : ce point particulier me paraît appeler de nouvelles recherches ; dans le cas n° 1 que j'ai cité ici, l'examen des coupes de la région cervicale, colorées au Weigert (v. pl. XIX, fig. 2 et 3) semble bien montrer une dégénération systématique accentuée, surtout au niveau de la bandelette de Pierret (zone radiculaire moyenne).

La dégénération n'atteint pas d'une manière uniforme les différents niveaux de la moelle. Batten et Collier rapportent un cas où la dégénérescence était limitée à deux racines seulement ; c'est là un fait exceptionnel. D'ordinaire, les racines de toute une région sont prises ; parfois, mais rarement, la dégénérescence est plus étendue et occupe les cordons postérieurs de la région cervicale à la région lombaire.

Si la dégénération est limitée à une région, c'est presque toujours à la région cervicale, et lorsqu'elle est généralisée, c'est au niveau de cette région qu'elle prédomine. Pourtant, dans quelques cas, le maximum des lésions se trouverait à la région lombaire (cas 27 de Batten et Collier par exemple).

En faisant abstraction des cas de cet ordre qui sont exceptionnels, les racines lombaires sont néanmoins presque toujours plus atteintes que les racines des parties inférieure et moyenne de la moelle dorsale.

1. *Rev. neurolog.*, 1904, p. 9.

Figure 1

Figure 2

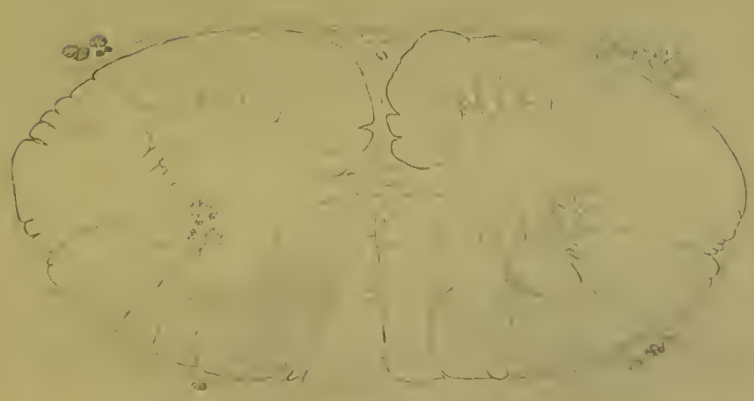


Figure 3

H. Delarue, Éditeur

Moëlle cervicale (*Cas II*). — Coupes transversales demi-schématiques. — Dégénérescence visible au Marchi dans les cordons postérieurs; les granulations noires occupent dans les cordons postérieurs un territoire d'autant plus interne que la coupe est située à un niveau plus élevé (fig. 1, 3e cervicale; fig. 2, 5e cervicale; fig. 3, 7e cervicale).

Quant à la structure histologique fine de la lésion observée dans les cordons postérieurs, presque tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'il s'agit, le plus souvent, d'une lésion légère visible seulement par la méthode de Marchi, et consistant essentiellement en des amas noirs (schollen des Allemands) qui sont des fragments de la gaine myélinique des tubes nerveux, colorés en noir par l'acide osmique; les grains noirs indiquent qu'un processus dégénératif récent a atteint la fibre nerveuse et fragmente sa gaine myélinique.

Ce sont là les lésions qu'on rencontre habituellement, celles que j'ai observées dans la majorité des cas.

Mais parfois les lésions sont plus accentuées et visibles par les méthodes de Weigert (myéline) et Van Gieson (cylindraxes).

D'après Hoffmann, les lésions consistent, à un premier degré, en une disparition de la myéline, le cylindraxe persistant mais se colorant plus difficilement; sur les préparations, il reste pâle, quelquefois il paraît avoir augmenté, mais bien plus souvent avoir diminué de volume.

A un degré plus accentué, non seulement la myéline mais même le cylindraxe disparaîtraient; c'est là un fait important sur lequel j'attire l'attention, et qui aurait été observé par Hoffmann et dans un des cas de Batten et Collier. Cette description correspondrait à un type lésionnel grave, très rarement rencontré, qu'on pourrait appeler type scléreux, car « le tissu interstitiel, c'est-à-dire la névroglie et le tissu conjonctif qui constituent les cloisons et accompagnent les vaisseaux devient le siège d'une irritation, prolifère et occupe la place autrefois réservée aux tubes normaux; somme toute, d'après Hoffmann à qui j'emprunte cette description, il s'agirait, dans les cas accentués, d'une lésion histologique en tous points identique à la sclérose tabétique. »

En ce qui concerne la lésion du « premier degré » décrite par Hoffmann, je l'ai observée assez fréquemment, par exemple à l'examen anatomique du cas n° 2. Dans les cas de cet ordre, il n'existe pas de sclérose conjonctivo-névroglique bien accusée; les fibrilles interstitielles, les espaces conjonctifs périvasculaires ne m'ont pas paru sensiblement épaissis. Cette absence de sclérose se conçoit aisément à priori quand on réfléchit que les lésions parenchymateuses sont peu destructives, très parcellaires, et consistent surtout en désintégration granuleuse ou encore en démyélinisation.

Quant au type lésionnel grave avec disparition du cylindraxe et sclérose accentuée, je le considère comme tout à fait exceptionnel; j'ai déjà dit que l'observation d'Hoffmann est, par certains côtés, suspecte et me paraît plutôt se rapporter à un tabes.

Mais les lésions constatées du côté des cordons postérieurs dans mon cas n° 1 se rapprochent du type scléreux d'Hoffmann. En effet, non seulement on constate, dans les régions atteintes des cordons postérieurs,

une démyélinisation intense, les gaines myéliniques qui persistent présentent des dimensions très irrégulières, et beaucoup de cylindraxes sont aussi excessivement irréguliers, certains gros et pâles, d'autres très réduits, comme étirés, mais, fait très important, il semble bien qu'un certain nombre de cylindraxes aient disparu.

De plus (pl. XX), le tissu névroglique a, dans ces mêmes régions, proliféré abondamment; d'une part, il y a augmentation des fibrilles formant un feutrage qui isole les fibres nerveuses et, d'autre part, augmentation de volume et de nombre des cellules névrogliques. Cette sclérose ne paraît avoir aucun rapport direct avec les vaisseaux qui sont normaux. Voilà donc un processus qui, dans la moelle, rappelle, par certains côtés, au point de vue histologique, celui du tabes au début.

Les lésions du reste de la moelle sont sans importance. Du côté des cordons latéraux, sauf des lésions de dégénération descendante, sous la dépendance de la tumeur et qui varient avec son siège, on n'observe rien de particulier.

Je n'ai pas retrouvé la dégénérescence du faisceau cérébelleux direct décrite par quelques auteurs[1], bien que j'aie observé parfois un engagement très prononcé du cervelet et de la protubérance dans le trou occipital.

Les racines antérieures, dans leur trajet intramédullaire, sont saines : ou, du moins, si elles présentent quelquefois, avec la méthode Marchi, quelques granulations noires, jamais on n'y rencontre une dégénérescence à beaucoup près aussi accusée que celle des cordons postérieurs.

Les grandes cellules des cornes antérieures m'ont toujours paru absolument intactes et je pense que les altérations de ces cellules qui ont été décrites[2] sont occasionnelles, contingentes, et ne doivent pas entrer en ligne de compte dans la liste des lésions anatomiques de la compression radiculo-médullaire.

Homen[3] a décrit, dans certains cas de tumeurs cérébrales, un élargissement considérable du canal central qui pourrait atteindre jusqu'au tiers de la surface de section de la moelle; jamais, pour ma part, je n'ai trouvé de lésion du canal épendymaire.

En somme, les lésions anatomo-pathologiques de la compression radiculo-médullaire consistent : *primitivement*, en une atteinte des racines rachidiennes, surtout de la racine postérieure, en une dislocation de leur travée conjonctivo-vasculaire ayant son maximum au niveau de la zone fragile, c'est-à-dire de leur point de passage dans le canal dural, un peu au-dessus du ganglion rachidien ;

1. Batten et Collier, *loco citato*.
2. Mayer, Pick, Hoffmann, etc., *loco citato*.
3. Rapport au *Congrès de Paris*, Section de neurologie, 1900.

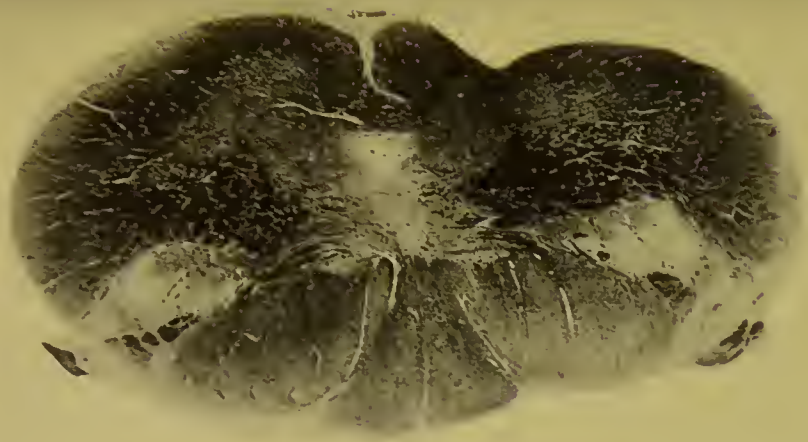


Figure 1

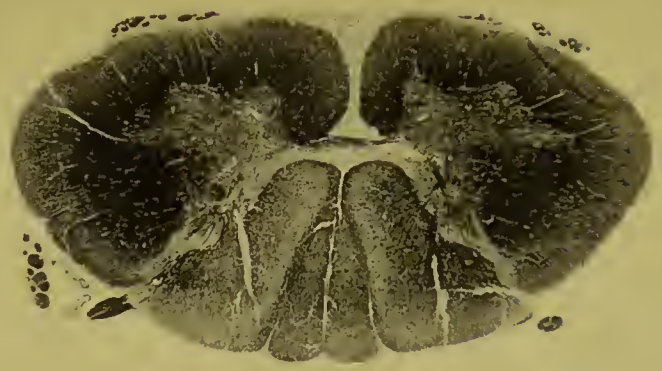


Figure 2

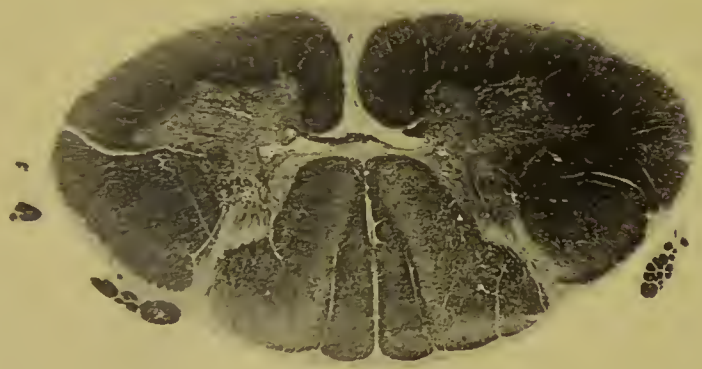


Figure 3

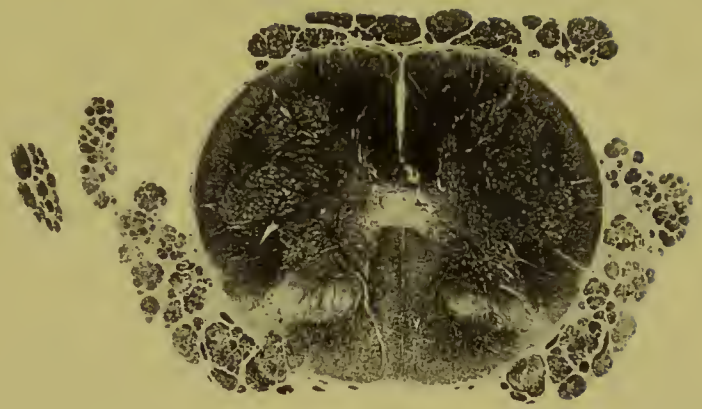


Figure 4

H. Delarue, Editeur

Moëlle (*Cas I*) photographies de coupes colorées au Weigert-Pal. — Sur les fig. 2 et 3, correspondant aux 4e et 6e segments cervicaux on voit nettement la dégénération systématique des bandelettes de Pierret.

La dégénérescence est moins accentuée et moins systématisée au niveau de la région bulbo-cervicale (fig. 1) et surtout à mesure que l'on descend, par exemple à la région lombosacrée (fig. 4).

secondairement, en des lésions parenchymateuses, principalement myéliniques (désintégration granuleuse, démyélinisation), accessoirement cylindraxiles (cylindraxes gros et vésiculeux ou bien petits et repliés mais persistant toujours), ces lésions secondaires atteignent la racine postérieure d'abord et surtout à son passage au niveau du canal dural, puis en second lieu en son point d'entrée dans le cordon postérieur.

Pathogénie

Les lésions médullaires des cordons postérieurs ayant été longtemps seules connues, c'est leur pathogénie qui a surtout donné lieu à des discussions et les auteurs les ont considérées comme autonomes puisqu'ils ne soupçonnaient pas l'existence des lésions radiculaires[1].

Cette grave lacune vicie toutes leurs théories et il me semble inutile de les discuter et de reproduire les divers arguments pour ou contre chacune d'elles[2].

Rappelons cependant que ces lésions médullaires ont été considérées soit comme d'origine toxi-infectieuse, soit comme d'origine mécanique. Les partisans de la première théorie attribuent les modifications observées à des troubles de la nutrition des éléments nerveux, soit qu'il s'agisse de toxines émanées de la tumeur cérébrale attaquant les éléments nerveux (Ursin), soit qu'il faille chercher la cause des modifications observées dans les progrès de l'inanition (Dinkler[3], Besold[4]).

La théorie mécanique a rallié plus de suffrages (Mayer, Pick, Hoche, Finkelburg).

L'augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien pourrait agir

1. Récemment Van Gehuchten (*Névraxe*, 1907, p. 42) a esquissé une *Théorie mésencéphalique*, pour expliquer l'abolition des réflexes tendineux dans les tumeurs cérébrales ; il suppose que les fibres rubrospinales qui, partant du noyau rouge vont s'arboriser aux différents étages de la moelle, confondues dans leur trajet avec les fibres pyramidales croisées, sont atteintes anatomiquement ou fonctionnellement.

Je ne saurais admettre cette explication :

1° Dans tous les cas que nous avons étudiés moi et mes élèves, les fibres rubrospinales nous ont toujours paru intactes, on n'observait aucune lésion des faisceaux pyramidaux.

2° Dans l'autopsie qu'il a publiée, Van Gehuchten ne paraît pas avoir examiné la moelle et les ganglions rachidiens.

Il me semble inutile de discuter l'hypothèse d'une atteinte fonctionnelle des voies rubrospinales, je préfère m'en tenir à mes constatations anatomiques positives.

2. On pourra se documenter sur cette discussion particulièrement dans les mémoires d'Ursin, de Kirchgässer, de Batten et Collier et d'Hoffmann, *loco citato*.

3. *Deutsche Zeitsch. f Nervenheilk.*, Bd VI.

4. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk.*, Bd VIII

directement sur la moelle, ou indirectement par stase veineuse et thrombose des vaisseaux spinaux, ou encore la pression intracranienne augmentée pourrait s'exercer sur la circulation médullaire, sans l'intermédiaire du liquide cérébrospinal, par œdème consécutif de la substance médullaire (Schüle [1]).

Mais nous savons bien maintenant que la lésion médullaire n'existe pas seule et qu'à côté d'elle on constate une lésion radiculaire plus accentuée.

La question se pose donc des rapports entre ces deux lésions radiculaire et médullaire; elle paraît avoir été bien élucidée par Nageotte dont j'adopte pleinement l'opinion. « Les altérations des racines postérieures dans la moelle sont causées par l'action de la lésion primitive [2] située dans les nerfs radiculaires. »

La lésion médullaire passe donc pour nous au second plan, puisque nous la considérons comme secondaire; ce qui nous intéresse avant tout, c'est la pathogénie de la lésion primitive, la lésion radiculaire.

Reconnaissons toutefois qu'il y a encore des auteurs récents qui sans avoir examiné anatomiquement le nerf radiculaire ont encore tendance à considérer comme autonome la lésion médullaire [3].

Ce qu'il faut donc élucider, c'est l'origine et la nature des altérations de la zone radiculo-ganglionnaire.

Nageotte, après avoir admis que les lésions dépendaient uniquement de l'existence du « néoplasme inflammatoire », au niveau des nerfs radiculaires [4], c'est-à-dire qu'il s'agissait de lésions uniquement toxi-infectieuses, semble accorder actuellement un certain rôle à l'hypertension du liquide céphalo-rachidien.

« La pathogénie de ces faits (lésions des nerfs radiculaires, lésions des nerfs optiques), écrit-il [5], ne paraît pas être simple; il est certain que l'hypertension du liquide céphalo-rachidien joue un grand rôle, mais ce n'est pas le facteur unique, car les foyers inflammatoires des nerfs radiculaires siègent en des points où le liquide céphalo-rachidien n'a accès que par l'intermédiaire de fentes capillaires; or, celles-ci ne sont pas dilatées. Il est probable qu'il faut invoquer la présence d'une substance nocive dans le liquide céphalo-rachidien, la pression exagérée n'agirait qu'en augmentant la quantité du liquide qui passe par filtration à ce niveau et par conséquent en favorisant le contact des éléments avec l'agent morbide. »

Ainsi Nageotte a d'abord été partisan d'une théorie inflammatoire sous

1. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk*, Bd XVIII.
2. *Revue neurologique*, 1904, p. 10.
3. Finzi. *Riforma medica*, 1907, p. 488.
4. *Revue neurologique*, 1904, p. 10.
5. Cornil et Ranvier, t. III, p. 164.

H. Delarue, Editeur

Coupe du cordon postérieur à la région cervicale, au niveau de la bandelette de Pierret (*Cas I*). — Lésions cylindraxiles, état vacuolaire ; augmentation de la névroglie, noyaux et fibrilles.

l'influence des constatations qu'il avait faites dans deux cas : je crois pour ma part que ces deux cas devaient se rapporter à des néoplasmes infectés, compliqués d'une méningite surajoutée, et que la ponction lombaire, si elle a été faite, a dû révéler l'existence d'éléments anormaux dans le liquide céphalo-rachidien,

Mais une théorie purement inflammatoire et méningitique est bien difficile à soutenir pour expliquer la lésion radiculo-ganglionnaire, puisque ce n'est que tout à fait par accident qu'on rencontre dans le liquide céphalo-rachidien des éléments anormaux, signature de cette inflammation; aussi cette théorie, si remarquable pour éclairer la pathogénie du tabes, est-elle sans valeur dans le cas de tumeur cérébrale, et Nageotte l'a-t-il abandonnée pour accorder le premier rang à des influences toxiques hypothétiques. Au contraire, se fondant sur les constatations anatomiques que j'ai exposées plus haut, mes élèves Cl. Philippe et P. Lejonne [1] ont soutenu une théorie uniquement mécanique qui paraît capable d'expliquer tous les cas observés jusqu'ici dans mon service.

« Cette théorie mécanique par augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien [2], nous pouvons l'étayer par des arguments tirés les uns de nos constatations cliniques et expérimentales, les autres de nos examens anatomo-pathologiques.

« Dans tous les cas de tumeur cérébrale que nous avons étudiés à cet effet, nous n'avons jamais pu mettre en évidence, par les méthodes de laboratoire usuelles (injections aux animaux, cultures sur les divers milieux, etc.), ni toxines ni microbes ; rappelons d'ailleurs que Sicard [3] avait déjà fait toute une série d'expériences du même ordre et était arrivé aux mêmes résultats. Nous avons toujours trouvé un liquide céphalo-rachidien clair, eau de roche, ne laissant déposer aucun culot après centrifugation et ne renfermant au microscope qu'un nombre absolument insignifiant de cellules blanches : toute idée d'influences toxiques ou infectieuses se trouvait donc écartée.

« De plus, dans tous les cas où nous avons pu le chercher, nous avons trouvé une augmentation considérable de la pression intrarachidienne mesurée au manomètre, augmentation bien plus grande que dans la plupart des maladies chroniques du système nerveux que nous avons étudiées à ce point de vue.

« Les faits histologiques, en présence desquels nous nous sommes trouvés, nous paraissent avoir une valeur démonstrative encore plus grande : dans trois cas particulièrement, on voyait déjà macroscopiquement l'élargissement du

1. Tumeur cérébrale avec abolition des réflexes tendineux. *Arch. de neurologie*, 1904, n° 97.

2. *Encéphale*, mars 1907.

3. *Thèse de Paris*, 1900.

canal dural et le gonflement hydropique des ganglions rachidiens. Le microscope montrait d'une façon indiscutable la dislocation des travées et des trabécules conjonctivo-vasculaires des racines au niveau du canal dural, on voyait les mailles conjonctives élargies, les fascicules nerveux éparpillés, aplatis; c'était bien là un processus mécanique; il n'y avait d'ailleurs aucune trace d'inflammation.

« Le processus observé ne peut donc être causé que par un liquide, qu'il s'agisse soit d'un liquide transsudé des vaisseaux soit du liquide céphalo-rachidien. Or, dans les cas que nous avons étudiés, le processus n'a pas le caractère de l'œdème; la congestion veineuse, si tant est qu'elle existe, est peu intense; c'est donc évidemment le liquide céphalo-rachidien qui est en jeu, c'est lui qui a pénétré sous pression dans le canal dural, s'est insinué entre les faisceaux des racines, puis entre les fascicules, comprimant les tubes nerveux et élargissant les gaînes.

« Pour chercher à savoir comment se fait cette pénétration du liquide céphalo-rachidien dans l'intimité du nerf radiculaire, il faut le demander à des cas peu accentués. Les travaux de Nageotte, de Sicard et Cestan nous ont bien fait connaître la structure du nerf radiculaire : l'espace sous-arachnoïdien constitue une série de diverticules entre les faisceaux de la racine postérieure (culs-de sac lamello-arachnoïdiens de Sicard et Cestan); ces espaces interfasciculaires sont virtuels à l'état normal, remplis seulement par un peu de tissu conjonctif; mais que la pression du liquide céphalo-rachidien vienne à augmenter et ce liquide va gonfler le canal dural, agrandir l'espace sous-arachnoïdien qui entoure le nerf; en même temps, il va pénétrer dans les diverticules interfasciculaires, s'insinuer entre les faisceaux nerveux et tendre à les dissocier: même si la pression s'exerce avec force, la gaine lamelleuse pourra céder et le liquide entrer en contact avec les fascicules plus petits, les disloquer et baigner directement la fibre nerveuse.

« Bien que n'ayant pas réussi à élever d'une façon permanente la pression intrarachidienne chez des animaux[1] et n'ayant pu créer de lésions expérimentales de compression radiculo-ganglionnaire, nous possédons assez d'éléments pour pouvoir affirmer que, dans nos cas, la cause des lésions radiculo-médullaires observées était bien mécanique et que celles-ci étaient dues à l'irruption du liquide céphalo-rachidien sous pression dissociant et comprimant les différents fascicules nerveux; cette pathogénie est suffisante pour

1. J. Parisot a décrit récemment (*loco citato*) un *syndrôme d'hypertension céphalo-rachidienne* qu'il a pu reproduire expérimentalement; mais dans cet intéressant travail, il s'agit d'hypertension transitoire, et ses recherches sont applicables bien plus aux méningites qu'aux tumeurs cérébrales.

expliquer les lésions observées sans qu'il soit nécessaire d'invoquer l'aide d'un élément toxi-infectieux hypothétique. »

Pour ma part, j'adopte pleinement cette théorie mécanique, en faisant remarquer qu'elle ne convient peut-être pas à tous les cas. Elle n'a pas la prétention de tout éclairer et on est amené en particulier à faire intervenir un élément de résistance individuelle pour expliquer le fait que certaines racines sont prises alors que leurs voisines sont indemnes.

Je n'accorde pas une grande valeur à l'objection que des lésions radiculo-médullaires peuvent s'observer sans que la pression du liquide céphalo-rachidien soit augmentée. On ne peut affirmer qu'il n'y a pas augmentation de pression que lorsqu'on a mesuré celle-ci au manomètre, et je crois bien qu'aucun des auteurs de l'objection précédente n'a procédé à cette vérification.

Au point de vue clinique, on doit reconnaître que l'abolition des réflexes dans un cas de tumeur cérébrale n'a pas toujours pour équivalent anatomique une dislocation de la trame conjonctivo-vasculaire du nerf radiculaire au-dessus du ganglion.

Elle peut parfois reconnaître pour cause la diffusion du processus néoplasique du cerveau à la moelle ou aux méninges médullaires (d'Alloceo) ou encore la dégénération des fibres rubrospinales (van Gehuchten), peut-être même pourrait-on faire intervenir parfois une action d'arrêt (Nothnagel) action qui modifierait les fonctions des centres du bulbe et de la moelle (Stéfani et Albertoni). A la période terminale des néoplasmes cérébraux, on observe assez fréquemment une abolition des réflexes tendineux qu'on explique par une sorte de sidération des éléments nerveux et qui ne correspond à aucune lésion anatomique.

Parfois, en revanche, on trouve des lésions des cordons postérieurs bien visibles au Marchi et un début de dislocation de la charpente conjonctivo-vasculaire du nerf radiculaire, alors que, pendant la vie, on n'avait observé aucun signe clinique correspondant. Mais il s'agit là, je le répète, de lésions non destructives, très lentes, parcellaires et qui peuvent rester latentes ou ne se manifester que par des troubles légers qui passent inaperçus dans l'état de déchéance du malade.

Toutes ces réserves n'enlèvent donc rien à la valeur de la théorie que je viens d'exposer et je dirai comme conclusion générale que les tumeurs de l'encéphale non seulement se traduisent par des symptômes dus soit à la tumeur elle-même, soit à la compression cérébrale générale, mais, de plus, donnent parfois naissance à un syndrome spécial de *compression radiculo-ganglionnaire*.

Ce syndrome se caractérise *au point de vue clinique* par des troubles d'ordinaire assez légers dont le plus remarquable est la diminution ou même

l'abolition des réflexes tendineux, parfois cependant par de véritables symptômes pseudo-tabétiques; *au point de vue anatomique*, il reconnaît pour cause, avant tout, des lésions de distension de la trame conjonctivo-vasculaire de la racine postérieure se manifestant surtout sur la zone fragile dans le canal dural, puis des lésions parenchymateuses surtout myéliniques ayant leur maximum au même point et retentissant dans la moelle au niveau des zones radiculaires des cordons postérieurs ; *au point de vue pathogénique*, il est amené par l'hypertension du liquide céphalo-rachidien qui agit en disloquant les faisceaux nerveux de la racine postérieure.

La pathogénie strictement mécanique de ce syndrome de compression radiculo-ganglionnaire lui donne une physionomie bien particulière et le sépare absolument des autres processus attaquant les racines et les cordons postérieurs. en particulier des lésions des cachexies et de l'anémie pernicieuse et surtout du tabes, processus auxquels, en raison de certaines analogies cliniques, on a voulu parfois le comparer.

CHAPITRE IV

LE SYNDROME VESTIBULAIRE

SOMMAIRE

Les physiologistes décrivent un sixième sens, celui de l'orientation. Depuis quelques années, les cliniciens ont voulu rechercher l'état de ce sixième sens, c'est ce que Mach a essayé chez l'individu normal et Egger chez le malade : j'ai fait avec Egger des recherches nombreuses sur la valeur de ce sixième sens en matière séméiologique, ce sont elles que j'expose ici.

Parmi les troubles du sixième sens, de l'orientation, il faut distinguer le *syndrome* ou *vertige de Ménière*, fonction d'une excitation de l'appareil vestibulaire et le *syndrome vestibulaire*, dû à la destruction ou à la paralysie du même organe. C'est ce dernier syndrome que je veux décrire ici.

Description anatomique rapide de l'appareil vestibulaire : l'utricule et les trois canaux semi-circulaires avec leur ampoule. Méthode nouvelle pour étudier l'état du vestibule : appareil centrifugeur inventé par Mach et perfectionné par Egger. Technique de l'emploi de cet appareil.

Rôle du vestibule. — C'est l'organe de l'orientation de notre corps dans l'espace ; il nous avertit des déplacements totaux de notre corps ; il régit les mouvements nystagmiques des yeux qui empêchent le vertige visuel.

Aussi la destruction ou la paralysie du vestibule entraînera des troubles de l'équilibration et fera naître le vertige visuel en supprimant les mouvements de déplacement des yeux.

Premier exemple clinique. — Homme de vingt-six ans ; chute sur la tête en janvier 1906 : vertiges et vomissements. Surdité bilatérale au bout de huit jours. En janvier 1907, on constate une somnolence continuelle, de gros troubles de la mémoire ; une surdité presque absolue à gauche.

Deuxième exemple clinique. — Homme de quarante-cinq ans, grand éthylique. En janvier 1901, traumatisme sur la région pariétale gauche : hémorragie nasale et biauriculaire. A la suite, fièvre, délire pendant deux mois ; strabisme conjugué du côté gauche, surdité bilatérale. La surdité gauche seule persiste. En avril 1903, raideur de la nuque, gagnant l'épaule et le bras gauches, vertiges et céphalée. Nouvelle crise en janvier 1906, parésie avec atrophie de tout le membre supérieur gauche, hémianesthésie gauche du crâne, de la face, des muqueuses buccales et pharyngées, hypoesthésie des sept premières paires cervicales, et des deuxième et troisième dorsales du côté gauche. Dilatation pupillaire et perte du goût à gauche. Vertiges ; surdité absolue et perforation du tympan à gauche.

Chez ces deux malades, l'examen au moyen de l'appareil centrifugeur montre que le vestibule du côté gauche ne fonctionne plus, qu'il y ait destruction du labyrinthe par fracture du rocher, ou lésion de l'auditif par un processus méningé.

A la longue, les troubles de l'équilibration dus à la destruction du labyrinthe finissent par être compensés, du moins, si cette destruction est unilatérale; cette compensation peut se produire, mais moins facilement, si la lésion intéresse les deux côtés.

En conclusion, il existe un syndrome vestibulaire, correspondant à un trouble du sixième sens, du sens de l'orientation, par destruction ou paralysie de l'appareil vestibulaire; il importe hautement de dépister chez les malades les troubles de cet appareil vestibulaire. Cette recherche, devenue facile grâce à l'appareil que j'ai décrit, ne doit pas être négligée.

Il y a assez longtemps déjà que les physiologistes ont décrit un sixième sens, celui de l'*orientation*; or, les cliniciens, jusqu'ici, n'ont pas cherché à vérifier sur l'homme la justesse de cette donnée expérimentale. J'en excepte mon collaborateur Egger, qui, dès 1898[1], a publié, sur ce sujet, des travaux intéressants. Il y est revenu, ces deux dernières années, avec des observations de mon service que nous avons publiées en commun à la Société de neurologie.

Les études auxquelles je fais allusion ont été entreprises à l'aide d'un dispositif expérimental qui a servi tout d'abord au physicien Mach (de Vienne) pour l'étude du fonctionnement du sixième sens chez l'homme normal. Je rappelle que cet auteur a été suivi, dans cette voie, par Breuer, puis par les médecins s'occupant plus spécialement des sourds et muets et des maladies de l'oreille : Kreidl, von Stein et James. Ce sont les résultats de nos études sur ce sujet que je désire faire connaître; ils nous ont permis, à Egger et à moi, d'établir la valeur du *sixième sens* chez l'homme, en matière séméiologique.

Il me faut signaler, dès maintenant, une confusion qui pourrait se présenter à l'esprit quand on parle d'un organe aux troubles duquel on a attribué, — et cela avec raison, — le syndrome de Ménière, plus connu sous le nom de vertige de Ménière.

Ménière a donné du syndrome qui porte son nom la définition suivante, dans une séance mémorable de l'Académie de médecine, en 1861 : il dit textuellement :

« 1° Un appareil auditif, jusque-là parfaitement sain, peut devenir, tout à coup, le siège de troubles fonctionnels, consistant en bruits de nature variable, continus ou intermittents, et ces bruits s'accompagnent bientôt d'une diminution plus ou moins grande de l'audition.

« 2° Les troubles fonctionnels, ayant leur siège dans l'appareil auditif interne, peuvent donner lieu à des accidents réputés cérébraux, tels que ver-

1. *Société de biologie*, 1898. *Archives de physiologie*, octobre 1898.

tiges, étourdissements, marche incertaine, tournoiement, chute, et, de plus, ils sont accompagnés de nausées, de vomissements et d'un état syncopal.

3° Les accidents, qui ont la forme intermittente, ne tardent pas à être suivis de surdité de plus en plus grave et souvent l'ouïe est subitement et complètement abolie. Toute porte à croire que la lésion matérielle qui est cause des troubles fonctionnels réside dans les canaux semi-circulaires. »

Cette description est magistrale encore de nos jours; il n'y a rien à y ajouter. La triade symptômatique : bruits d'oreilles, vertiges et vomissements, phénomènes auxquels peuvent encore s'ajouter des troubles de l'équilibre et du nystagmus, constitue le syndrome de Ménière.

Ménière lui-même, guidé par les expériences de Flourens, envisagea le vertige auriculaire comme l'expression d'une irritation labyrinthique. Cette conception a trouvé sa pleine confirmation dans l'expérimentation. On sait,

FIGURE 1.

en effet, que la galvanisation de l'oreille interne ou une pression exagérée sur le tympan reproduit le même ensemble de troubles fonctionnels.

Si donc le syndrome de Ménière est fonction d'une *excitation* de l'appareil vestibulaire, le syndrome vestibulaire, par contre, est dû à *la paralysie du même organe*. On peut encore mieux préciser en disant que le vertige de Ménière correspond à une phase d'excitation passagère de l'organe vestibulaire, tandis que le syndrome vestibulaire, tel que je vais le décrire, est un phénomène de déficit, de paralysie durable et définitive du même organe.

Mais avant d'entrer dans la description du syndrome, il me paraît nécessaire de faire une courte digression anatomo-physiologique, relative à l'organe qui est le siège de pareille perturbation (fig. 1 et 2).

Les travaux modernes ont montré que la huitième paire, qui est le nerf de l'oreille interne, ne sert pas seulement à la transmission des ondes sonores. Elle est, en effet, composée de deux branches dont l'une se rend au limaçon, c'est la branche cochléaire, le rameau acoustique, et dont l'autre se rend au vestibule, c'est le rameau vestibulaire, rameau non acoustique. Le vestibule, aussi appelé l'organe du sixième sens, se compose de trois canaux osseux,

disposés chacun dans un des plans de l'espace. On distingue ainsi un canal horizontal situé dans le plan horizontal, un canal vertical situé dans le plan sagittal et un canal vertico-transversal, situé dans le plan frontal. Par conséquent, les trois canaux occupent les trois dimensions de l'espace. Chaque canal porte, à une extrémité, une dilatation qu'on appelle son ampoule. Cette ampoule est tapissée par un épithélium sensoriel dans lequel viennent se terminer les fibres nerveuses du nerf vestibulaire. Les canaux sont, en outre, remplis d'un liquide qui joue un rôle important dans le fonctionnement de cet organe.

L'étude du vestibule nécessite un appareil de centrifugation analogue à celui dont j'ai parlé, appareil qui a servi au physicien Mach pour étudier le sens de l'orientation. Dans sa plus simple expression, il se compose d'un

Figure 2.

plancher horizontal pouvant se mouvoir autour d'un axe vertical ; ainsi est fait celui de la clinique de la Salpêtrière, représenté ci-contre (fig. 3).

L'individu à examiner est placé sur une chaise, posée sur le bord du plancher, de manière qu'il regarde le dehors, tandis que son dos touche l'axe de rotation. L'occlusion des yeux est indispensable. On commence par tourner doucement l'appareil, par exemple, vers le côté gauche. Tout individu, à fonctionnement vestibulaire normal dira, de suite, qu'on le tourne et indiquera, en outre, la direction dans laquelle a lieu la rotation. Après un ou deux tours, nous arrêtons l'appareil. Au moment de cet arrêt et durant quelques instants après, le sujet en expérience croit continuer la rotation, mais en sens inverse. Cette illusion est normale, physiologique. Les mêmes phénomènes ont lieu quand nous tournons à droite.

Qu'est-ce qui renseigne le sujet sur la direction du mouvement que nous lui faisons subir ? Les yeux sont fermés, ce n'est donc pas la vue qui peut lui fournir ces renseignements. Le mouvement de rotation s'effectue sans aucune

contraction musculaire de la part de l'individu ; il subit un mouvement passif, un mouvement de déplacement de son corps entier. Ce ne sont donc pas non plus des contractions musculaires qui peuvent le prévenir de ce qui se passe. La physiologie nous a montré que c'est le liquide inclus dans les canaux qui

Figure 3.

joue le rôle d'avertisseur. De quelle manière ? Un coup d'œil sur le schéma ci-joint (fig. 4) rendra la compréhension du fait facile.

Quand nous tournons l'appareil de manière que le sujet subisse une rotation à gauche, le liquide, dans les canaux horizontaux, subit une variation de pression en sens inverse, ainsi que l'indiquent les flèches. Cette variation de pression s'exerçant de gauche à droite du liquide, a pour résultat d'exciter l'organe nerveux contenu dans l'ampoule du canal gauche.

C'est cette pression, exercée sur l'organe nerveux au moyen du liquide, qui se communique, par le neurone central, au sensorium et lui indique le sens de la rotation.

Quand nous arrêtons la rotation vers la gauche, la pression du liquide se renverse. De gauche à droite qu'elle s'exerçait durant la rotation à gauche, c'est de droite à gauche que s'effectue la pression au moment de l'arrêt (fig. 5).

Alors c'est l'organe nerveux dans l'ampoule du côté droit qui subit la pression, et c'est pour cela que le sujet arrêté croit continuer à tourner en sens inverse et, ainsi, jusqu'à ce que l'équilibre de pression se soit établi.

Voici donc une première utilité de l'appareil vestibulaire. Il sert d'abord à nous renseigner sur les mouvements de translation, sur les mouvements de transport de notre corps et sur leur direction. Quand nous voyageons en bateau, en chemin de fer, d'une façon générale, quand nous tournons sur nous-même, c'est toujours par l'intermédiaire des canaux semi-circulaires

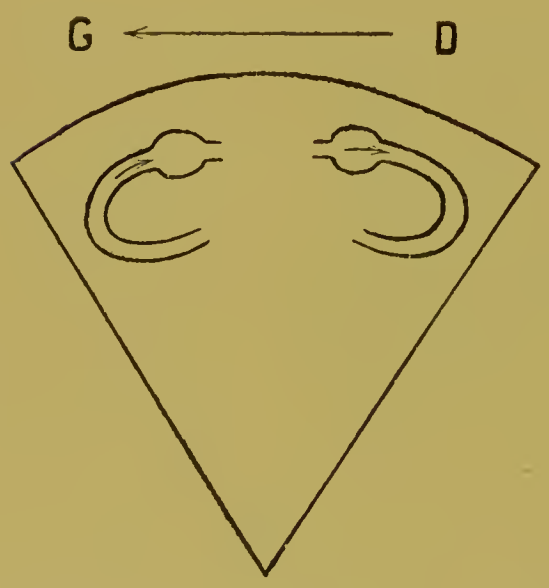


FIGURE 4

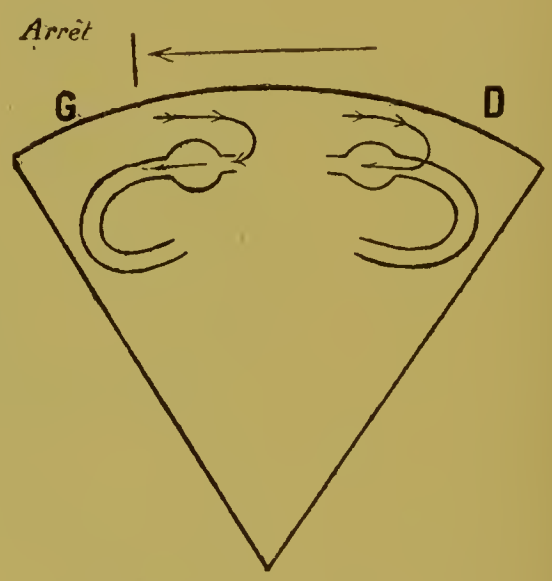


FIGURE 5.

que le sensorium est avisé de ces déplacements. Ce que je viens de dire pour les canaux horizontaux s'applique également aux canaux verticaux et vertico-transversaux. Il suffit de penser à un mouvement ascensionnel, comme le transport dans l'ascenseur, ou au mouvement de balancement latéral de roulis sur un bateau, pour comprendre que toutes les directions des mouvements de translation sont inscrites par leurs canaux semi-circulaires respectifs.

Mais ce n'est pas seulement à l'occasion de mouvements de transport passif de notre corps qu'intervient l'organe vestibulaire, il fonctionne aussi dans les mouvements de transport actif. Pendant la marche, la course, le saut, dans les divers exercices sportifs, tels qu'équitation, natation, bicyclette, nous sommes toujours renseignés sur les mouvements de progression et de rotation, même à défaut de la vision. Et ceci a son importance, car tout chan-

gement de la position de notre corps produit des ruptures de l'équilibre, ruptures qui doivent être corrigées par le cervelet. C'est, en effet, le cervelet qui est la station centrale vers laquelle affluent tous les avertissements périphériques pour commander le maintien de l'équilibre. Or, c'est par le nerf vestibulaire que le cervelet est renseigné sur nos mouvements de progression et de transport.

En fait, tous nos nombreux mouvements se groupent en deux catégories : une première comprend tous les mouvements partiels de nos membres et de notre corps ; ce sont les mouvements segmentaires. L'autre grande classe comprend tous les mouvements de translation, tous les mouvements de transport de la totalité de notre corps.

Les mouvements d'attitude, les mouvements partiels sont annoncés au cervelet par les nerfs de la sensibilité musculaire, par les cordons postérieurs. Les mouvements de la seconde classe, les mouvements de translation, de transport vont s'enregistrer dans le cervelet par l'intermédiaire du nerf vestibulaire. Il est donc évident qu'une lésion de ce nerf ou de son organe doit produire des troubles de l'équilibration.

De tout ceci, je puis conclure que l'organe de l'orientation est encore un avertisseur indispensable pour le maintien de l'équilibre. Les neurones centraux du nerf vestibulaire se bifurquent. Une voie va à la corticalité pour y influencer le sens de l'orientation ; une autre voie va au cervelet pour lui communiquer les ruptures d'équilibre que produisent les mouvements de translation.

Un troisième rôle, qui incombe aux canaux semi-circulaires, c'est la régulation des mouvements oculaires pendant la rotation ou la progression du corps. Quand nous sommes assis en chemin de fer et que nous regardons par la fenêtre du wagon, nos yeux font continuellement des mouvements de va-et-vient dans la direction des mouvements du train. Quand on nous tourne sur un plancher mobile, les yeux se meuvent par saccades rythmiques dans le sens de la rotation. On appelle ce mouvement le nystagmus de rotation. Il est physiologique et accompagne tout mouvement de progression ou de rotation de notre corps.

Si ce mouvement oculaire vient à manquer et si les yeux restent immobiles pendant que le corps tourne, il nous semble que l'entourage se ment en sens inverse de notre propre rotation, et nous tombons sous le coup du vertige visuel. Or, voici ce qui arrive aux sujets frappés d'ophtalmoplégie : ces malades, soumis à la rotation, tombent de suite, sous le coup du vertige visuel qui peut engendrer à son tour le vomissement et des troubles d'équilibration. Le nystagmus de rotation a donc pour but d'empêcher le vertige visuel durant les mouvements de translation.

Je puis résumer, brièvement, dans les conclusions suivantes, le triple fonctionnement de l'appareil vestibulaire :

1° Il est l'organe de l'orientation de notre corps dans l'espace;

2° Il joue le rôle d'avertisseur des déplacements totaux et est, par ce fait, un organe indispensable pour l'équilibration;

3° Il régit les mouvements nystagmiques des yeux qui ont pour but d'empêcher le vertige visuel.

De ces considérations anatomo-physiologiques, on peut déduire un corollaire clinique qui peut s'énoncer ainsi : toute destruction du labyrinthe entraîne des troubles de l'équilibration et supprime les mouvements de déplacement des yeux, en faisant naître le vertige visuel. Voici des exemples cliniques.

J'ai présenté aux élèves deux malades ayant eu une *destruction de la branche cochléaire du nerf auditif* et *de la branche vestibulaire,* à la suite de fractures de la base du crâne, fractures suivies de poussées successives de méningite, par suite d'un appoint alcoolique. Voici, résumée, l'histoire de ces malades :

Le premier, un homme de vingt-six ans, charretier, étant en bonne santé, tomba, le 29 janvier 1906, du siège de la voiture qu'il conduisait; sa tête porta contre le sol et il fut traîné sur le pavé pendant une cinquantaine de mètres. Lorsqu'on le releva, il avait perdu connaissance et le sang coulait du nez, des deux oreilles, de la bouche et des yeux. Une fois pansé, il put remonter sur son siège et rentrer chez lui où il se reposa quelques jours. Il présenta alors des vertiges violents et des vomissements. Au bout de huit jours, il devint sourd complètement de l'oreille gauche et un peu moins de la droite. Cette surdité a été précédée de bourdonnements et d'une douleur aussi aiguë que si on lui perçait le tympan avec une pointe de bistouri. S'il voulait se lever, alors, il était pris de vertiges; il en était de même s'il regardait de la fenêtre de sa chambre dans la rue; au contraire, l'état vertigineux se calmait s'il restait couché. Pendant les accès de vertige, tout paraissait tourner autour de lui, mais il ne tombait pas et avait le temps de s'asseoir. En fermant les yeux le vertige diminuait.

Lorsque je l'examinai en février 1907, je me suis trouvé en présence d'un individu à intelligence obnubilée, presque en état crépusculaire; il dort toute la journée; quand on l'interroge, il reste impassible et même finit par s'endormir. La mémoire est abolie; le malade ne se rappelle ni la date, ni le mois, il ne sait plus où il habite, et pour rentrer chez lui, il est obligé de consulter un carnet où il a mis l'adresse de son logement.

La lecture est devenue difficile, il brouille les syllabes et ne comprend pas très bien ce qu'il lit : c'est huit jours après l'accident qu'il a commencé à s'apercevoir qu'il ne lisait plus très bien son journal. La vue se fatigue d'ailleurs vite et un brouillard passe devant les yeux. Le calcul est devenu très mauvais et le malade n'est plus capable de faire une simple addition.

Le malade ne présente pas de nystagmus, pas de signe de Romberg. Les sensibilités

profondes et superficielles sont normales. Le malade peut sauter à cloche-pied aussi bien à gauche qu'à droite.

L'étude de l'ouïe montre que la voix chuchotée est entendue par l'oreille droite à une distance de 7 mètres. Du même côté, il perçoit très bien le diapason ut_1-ut_5, et toutes les gammes du sifflet de Galton. L'épreuve de Rinné est négative à droite.

Du côté gauche, il n'y a ni transmission aérienne pour la voix, ni transmission solidienne pour le diapason ut_1-ut_5 ; les sons aigus des gammes supérieures du sifflet de Galton ne sont pas perçus.

La pupille gauche est un peu plus dilatée que la droite. Les réflexes lumineux et de l'accommodation sont conservés.

Le second malade, un homme de quarante-cinq ans, mécanicien, assez fortement éthylique, reçut dans l'exercice de sa profession, le 5 juillet 1901, un violent coup de bielle sur la région pariétale gauche. Il perdit connaissance et eut des hémorragies par la bouche, le nez et les deux oreilles, surtout la gauche. Il reprit connaissance au bout de deux jours, puis eut une période de délire avec fièvre montant jusqu'à 40° ; on porta le diagnostic de méningite.

Au bout de deux mois, le malade put se lever ; on constatait encore la persistance d'un écoulement sanglant par l'oreille gauche et de plus du strabisme conjugué vers le côté gauche, une surdité bilatérale, des vertiges fréquents et de la céphalalgie temporo-occipitale gauche. Ces phénomènes rétrocédèrent peu à peu, il ne persista guère que la surdité gauche.

Le malade recommença à travailler et continua ses abus d'alcool. En avril 1903, il eut de la raideur du cou et de la nuque, qui gagna l'épaule et le bras gauches. Il lui en resta de la faiblesse et de l'amaigrissement du membre supérieur gauche. Les vertiges et les céphalées s'étaient de nouveau montrés à cette époque et depuis n'ont jamais complètement disparu.

Le 28 janvier 1906, le malade est de nouveau pris d'une nouvelle crise de douleurs dans la nuque et le bras gauche ; il entre à la Salpêtrière dans mon service le 15 mars.

Je constatai alors au point de vue moteur une exagération de tous les réflexes tendineux, surtout du côté gauche. Pas de signe de Babinski.

Affaiblissement notable de la force musculaire de tout le membre supérieur gauche. Musculature flasque et amaigrie. La respiration diaphragmatique était très diminuée, presque paralysée à gauche.

Du côté de la sensibilité, j'observais une hémianesthésie de la moitié gauche du crâne et de la face, mais variable selon les territoires nerveux : absolue, au niveau de la 3e branche du trijumeau, bien moindre dans le domaine de deux autres branches. Il y avait également un certain degré d'anesthésie de la moitié gauche de la langue, du palais, du pharynx. Hypoesthésie dans le domaine de la 2e cervicale ; anesthésie dans celui des 3e, 4e, 5e, 6e, 7e racines cervicales gauches, ainsi qu'au niveau des 2e et 3e dorsales du même côté.

La ligne axiale de la main passant par le doigt du milieu, le divise en une moitié anesthésique et une moitié sensible. Le sens des attitudes est aboli par le pouce et l'index et défectueux pour le doigt du milieu.

Yeux. — Pupille gauche plus dilatée que la droite. Toutes deux réagissent bien à la lumière et à l'accommodation.

Équilibre statique. — Pas de Romberg sur les deux jambes, mais si le malade essaye de se tenir sur la jambe gauche il n'y parvient pas, tandis qu'il y réussit mieux sur la jambe droite.

La marche les yeux ouverts se fait normalement; les yeux fermés, il a tendance à marcher vers le côté gauche. Il saute facilemement à cloche-pied à droite, beaucoup moins bien à gauche.

Vertige. — Tout mouvement de rotation brusque exercé soit avec la tête, soit avec le tronc, provoque des accès de vertige. Le malade croit que l'entourage tourne et qu'il tourne aussi lui-même. En même temps, il sent des sifflements qu'il localise dans l'oreille droite et des douleurs apparaissent dans la région temporale gauche. Au bout d'une ou deux minutes, tout rentre dans l'ordre.

Ouïe. — Perforation du tympan à gauche. Surdité absolue du même côté. Diapason ut_1, et ut_3 au niveau de la mastoïde gauche n'est pas perçu.

L'épreuve de Rinné est positive à droite. Phénomène de la paracousie lointaine : le malade qui n'entend pas le diapason sur l'apophyse mastoïde gauche, ni sur la clavicule gauche, l'entend sur le coude gauche, et mieux encore, sur le bassin, le tibia.

Les perceptions gustatives sont abolies à gauche et les perceptions olfactives très diminuées du même côté.

Les phénomènes de déficit que l'on a notés chez ces deux malades pour la VIIIe paire gauche, totalement détruite, ont été : 1° une surdité totale gauche, dépendant de la lésion de la branche cochléaire; 2° et comme symptômes de la disparition de la branche vestibulaire gauche, de l'organe labyrinthique : les malades étant placés sur le centrifugeur, nous les tournons à droite, ils sentent le déplacement et la direction de la rotation. A l'arrêt, ils indiquent bien être arrêtés, mais ils n'éprouvent pas l'illusion de continuer à tourner en sens inverse, ainsi que cela se passe chez le sujet normal. Quand nous faisons la rotation vers le côté gauche, c'est-à-dire vers le côté de l'oreille lésée, ils n'ont nullement conscience de la rotation. Ils croient rester en place: mais, à l'arrêt de la rotation, à gauche, ils sont pris de l'illusion de tourner en sens contraire. Il est maintenant aisé de comprendre, en se reportant à ce que j'ai dit il y a un instant, pourquoi ces malades ne sentent pas les mouvements de rotation ayant lieu vers le côté gauche. Dans les cas que j'analyse, il faut admettre ou une destruction du labyrinthe par la fracture du rocher, ou une lésion de la VIIIe paire par le processus méningitique. Dans un cas comme dans l'autre, l'incitation du labyrinthe gauche ne pouvait plus se transmettre ni au sensorium, ni au cervelet, ni aux noyaux qui régularisent le mouvement nystagmique des yeux.

Quand, en effet, nous tournons de droite à gauche, comme la flèche l'indique sur cette figure (fig. 6), le liquide, dans les canaux, subit un mouvement en sens inverse, c'est-à-dire de gauche à droite. Cette pression, exercée sur l'organe nerveux, se transmet au sensorium dans la région pariétale droite et nous renseigne sur la direction du mouvement. La même pression, exercée sur l'ampoule du canal gauche, envoie un avertissement au cervelet et aux noyaux oculo-moteurs, et ainsi sont réglés les mouvements nystagmiques ;

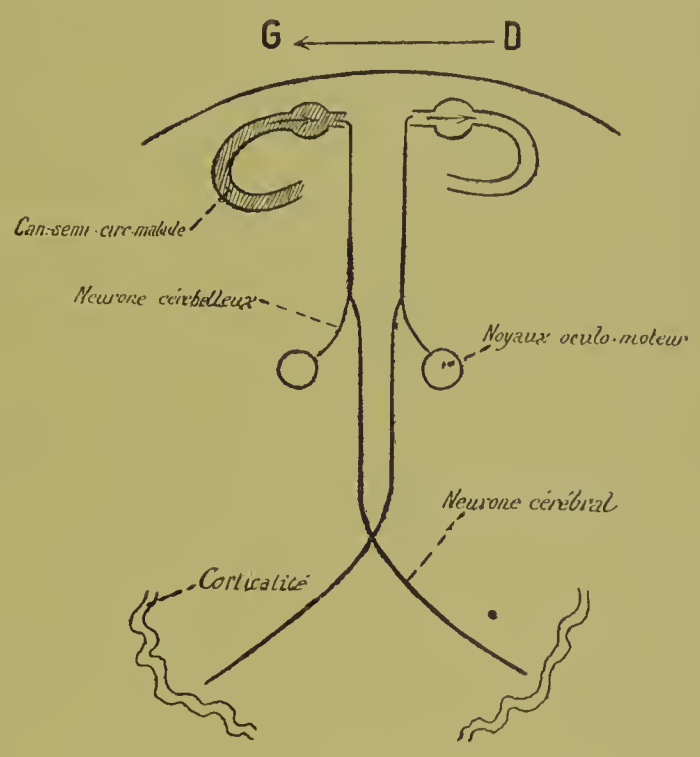


FIGURE 6.

mais comme le labyrinthe gauche est détruit, ces deux fonctions ne peuvent pas se faire.

J'ajoute que les malades devenaient facilement vertigineux pendant les rotations et aux arrêts ; il leur semblait que le plancher se dérobait sous eux et qu'ils étaient projetés de leur chaise. Aussi étaient-ils obligés de faire des mouvements de défense et de se cramponner à l'appareil. Pourtant l'équilibration statique de ces deux malades se faisait assez bien. Ils se tenaient immobiles sur les deux pieds et presque immobiles sur un seul, les yeux fermés. Mais quand leur tête changeait d'attitude, quand, par exemple, ils renversaient celle-ci en arrière, alors l'équilibre se troublait et la marche, dans ces conditions, devenait difficile.

Ces deux exemples font comprendre pourquoi les mouvements nystagmi-

ques sont abolis quand les malades tournent à gauche et pourquoi ils sont conservés quand ils tournent à droite : c'est que leur appareil vestibulaire ne fonctionne plus.

Leur histoire peut être ainsi résumée : il s'est agi, dans les deux cas, de fracture de la base du crâne, ayant détruit chez tous les deux et du même côté l'appareil labyrinthique et l'appareil cochléaire. Dans les deux cas, il existait une surdité totale pour l'oreille gauche. Au début de l'accident, se sont montrés des vertiges de nature nettement labyrinthique. Petit à petit, les phénomènes d'irritation sont allés en diminuant et les vertiges et les troubles d'équilibration sont devenus de plus plus rares. Il ne restait de tout le tableau clinique que des symptômes latents et qu'il fallait savoir dépister pour les mettre en évidence. Dans les deux cas, les mouvements de rotation vers le côté gauche n'arrivaient plus à la perception et les mouvements nystagmiques faisaient de même défaut pour la rotation à gauche.

Il importe de remarquer que dans la destruction unilatérale du labyrinthe, les troubles de l'équilibration finissent toujours par être compensés. Cette compensation a lieu par l'intermédiaire du sens musculaire. Ewald[1], de Strasbourg, a montré que si on fait l'ablation de la zone sensitivo-motrice, sur un chien, chez lequel la section unilatérale du nerf vestibulaire est déjà compensée, les phénomènes de déséquilibration réapparaissent de nouveau, dans toute leur intensité. Si donc, chez mes malades, il survenait une lésion corticale, soit par hémorragie ou ramollissement, dans la zone sensitivo-motrice, les troubles de déséquilibration se réveilleraient de nouveau.

La compensation de la perte de l'appareil vestibulaire se produit, d'ailleurs, moins facilement quand la lésion intéresse les deux côtés. En voici un exemple.

Il s'agit d'une jeune fille de quatorze ans qui, à la suite d'une poussée méningitique, consécutive à une otite, est devenue complètement sourde des deux côtés. L'examen clinique des nerfs auditifs a montré que l'audition aérienne était complètement abolie pour les deux oreilles.

Quand on tournait la malade sur l'appareil centrifugeur elle n'avait aucune perception de la rotation, ni à gauche, ni à droite. Il lui semblait qu'elle restait sur place. En imprimant à l'appareil des rotations rapides et répétées, on détermine, chez l'individu normal, des vertiges et des nausées. Rien de pareil ne se produisait chez ma petite malade, qui n'éprouvait aucun inconvénient de la rotation. Les mouvements nystagmiques des yeux faisaient de même complètement défaut, aussi bien pour les rotations à gauche que pour

1. *Physiologische Untersuchungen uber das Endorgan des Nervus octavus.* Wiesbaden, 1892.

les rotations à droite. Par conséquent, tout fonctionnement vestibulaire se trouvait paralysé des deux côtés.

Il y a plus, — et ce fait prouve le grand trouble de désorientation que causait une pareille lésion : lorsqu'on tenait les yeux de la malade fermés à l'aide d'un bandeau, si alors elle voulait marcher en avant, on voyait qu'elle s'en allait tantôt à gauche, tantôt à droite; elle tournait même sur son axe et finissait par marcher dans la direction opposée à celle qu'on lui indiquait. Il y avait une désorientation complète. Pour maintenir l'équilibre, elle écartait les jambes afin d'élargir sa base de sustentation. De plus, elle était incapable de marcher suivant une ligne droite, en posant un pied l'un devant l'autre. Elle perdait l'équilibre de suite.

Cette désorientation est bien connue chez les sourds-muets. D'après les statistiques, 50 p. 100 de ceux-ci n'ont pas de canaux semi-circulaires. Quand de pareils malades sont au bain et qu'ils ont l'imprudence de plonger la tête sous l'eau, ils perdent toute notion d'orientation et tombent au fond de l'eau. Ceci a été constaté par James. De même le chien auquel on a fait la section bilatérale de la VIIIe paire se noie quand on le jette dans un bassin rempli d'eau.

Une autre question intéressante se rattache encore au syndrome vestibulaire, c'est celle du mal de mer, qui paraît dépendre des canaux semi-circulaires. James[1] a observé que seize élèves sourds-muets qui étaient réfractaires au vertige l'étaient également contre le mal de mer pendant une traversée très orageuse.

Des diverses considérations que je viens de développer, je crois pouvoir tirer les conclusions suivantes. Il existe un *syndrome vestibulaire* répondant à un trouble du *sixième sens* des physiologistes, du *sens de l'orientation*. La recherche de ce syndrome est de la plus haute importance ; il est, en effet, la traduction clinique d'une lésion du labyrinthe, c'est-à-dire de la branche vestibulaire du nerf auditif. On peut le comparer au vertige de Ménière avec cette différence que ce dernier est dû à une excitation de l'appareil vestibulaire, le syndrome vestibulaire étant produit au contraire par une paralysie de cet appareil.

Le sujet chez lequel le fonctionnement labyrinthique est touché, n'est plus renseigné sur la direction des divers mouvements de translation de la totalité de son corps, que ces mouvements soient actifs ou passifs; il en résulte une rupture d'équilibre pouvant aller jusqu'à la chute, avec ou sans vertige visuel.

Un dispositif, dont l'idée première est due à Mach et qu'a simplifié ingé-

1. *American journ. of Otology*, IV.

nieusement Egger, permet, très aisément, de constater l'état de l'appareil vestibulaire. La simplicité et la précision de cette méthode d'examen ont été maintes fois vérifiées depuis plus de cinq ans dans mon service de la Salpêtrière et me permettent de la recommander vivement aux médecins. Cette recherche de l'état du vestibule n'est pas moins importante, ni moins aisée que celle de l'état des réflexes pupillaires, par exemple ; elle mérite, au même degré, d'entrer dans la pratique journalière.

CHAPITRE V

LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN

SES VARIÉTÉS NOSOLOGIQUES

SOMMAIRE

Introduction et historique. — L'affection que je décris a été magistralement étudiée par Recklinghausen, et c'est à juste titre qu'on lui a donné son nom. Les publications qu'elle a suscitées sont très nombreuses : travaux de Landowsky, Feindel, Adrian, etc.

Données nosologiques générales. — Terrain sur lequel se développe l'affection. Caractère familial et même héréditaire dans bon nombre d'observations. Coexistence fréquente de diverses malformations, de signes de dégénérescence. Relation avec certaines infections, particulièrement la tuberculose (Poncet, Pic). Recherches récentes sur les altérations des glandes à sécrétion interne, surtout la surrénale.

Caractères essentiels de la maladie de Recklinghausen : tumeurs cutanées ou sous-cutanées, tumeurs des nerfs, pigmentation.

Rapports de cette affection avec les néoplasies méso et ectodermiques ; relations avec les tumeurs nerveuses, en particulier avec le névrome plexiforme ; relations avec les tumeurs conjonctives ; transformation maligne des neurofibromes. Constatations récentes de Lhermitte et Guccione : certaines de ces tumeurs sont des gliofibromes.

Nature et signification nosologique des cas où les tumeurs cutanées existent seules. — Fréquemment, les tumeurs nerveuses paraissent faire défaut : résumé d'une récente observation personnelle où tout se réduit à des tumeurs cutanées et à de la pigmentation ; mais les tumeurs nerveuses peuvent rester cliniquement latentes et ne se révéler qu'à l'autopsie. Les seuls cas avec examen anatomique sont donc probants pour l'existence de cette variété nosologique.

Observation de Chauffard : dermatofibrose pigmentaire.

Observation personnelle. — Femme de soixante-quatorze ans ayant présenté une maladie de Recklinghausen typique sans symptôme nerveux. Autopsie : aucune tumeur nerveuse périphérique ou centrale ; dans les tumeurs cutanées, nerfs absolument sains.

Il existe donc une forme de la maladie constituée par des taches pigmentaires et des tumeurs cutanées fibreuses indépendantes des nerfs.

Cas où les neurofibromes existent seuls. — Travaux de von Monakow, de Cestan, etc.

Observations personnelles. Première observation. — Jeune fille de dix-neuf ans ; convulsions à trois ans, à leur suite, hémiplégie gauche ; à six ans, paralysie faciale droite ; entrée à la Sal-

pêtrière en février 1909, la paralysie faciale est totale et affecte le type périphérique. Parésie légère du droit externe. Surdité bilatérale, mais intégrité du sens de l'orientation. Atrophie globale de la moitié gauche du corps. Mort en mars 1909. Autopsie : tumeurs multiples à la base du crâne, surtout de chaque côté du pont de Varole ; nombreuses tumeurs dans la moelle cervicale et aussi sur toute l'étendue de la dure-mère rachidienne et sur les racines, particulièrement de la queue-de-cheval ; pas de tumeurs sur les nerfs périphériques ; aspect et structure histologique identiques de toutes ces tumeurs : il s'agit de fibrogliomes.

Deuxième observation. — Jeune fille de dix-huit ans. En 1900, céphalée et vomissements ; puis amblyopie progressive ; en 1902, surdité bilatérale ; observée en 1903, constatation d'une asthénie générale sans troubles moteurs localisés, amaurose par double névrite optique ; la surdité bilatérale persiste ; crises épileptiformes généralisées. Il s'agit probablement de neurofibromatose, une ou plusieurs tumeurs de la base comprimant le cervelet et englobant les nerfs craniens. Le contrôle anatomique fait défaut.

Troisième observation. — Paralysie faciale périphérique, chez une femme de soixante-quatorze ans, durant depuis quatorze ans et due à un fibrosarcome englobant le nerf facial à sa sortie du bulbe.

L'existence d'une deuxième forme de maladie de Recklinghausen, constituée par des neurofibromes ou fibrosarcomes localisés exclusivement sur les nerfs à leur émergence ou sur le névraxe, sans tumeurs cutanées, se trouve donc établie.

Formes mixtes constituées par la coexistence des tumeurs cutanées et nerveuses. — Coexistence des tumeurs cutanées avec des neurofibromes des nerfs périphériques. La localisation nerveuse périphérique peut rester latente ou bien se manifester cliniquement. Observations de P. Marie et Branca, Bourcy et Laignel-Lavastine, Péan, P. Marie et Couvelaire, etc.

Coexistence de tumeurs cutanées avec une localisation centrale. La localisation centrale peut être ou une trouvaille d'autopsie ou, au contraire, se révéler par des signes cliniques excessivement variés, ce qui s'explique par les localisations très diverses des neurofibromes sur le système nerveux central.

Travaux de J. Roux, de Henneberg et Koch, etc.

Observation personnelle. — Jeune fille de dix-neuf ans. Convulsions dans l'enfance. A dix-sept ans, otite moyenne avec perforation du tympan. A partir de cette époque, diminution progressive de la vue et de l'ouïe ; crises épileptiformes. En avril 1908, changement brusque du caractère, apparition de troubles cérébelleux. Examinée en juin, on constate une quinzaine de tumeurs cutanées congénitales, sans pigmentation ; titubation et signe de Romberg ; pas de phénomènes paralytiques ; exagération des réflexes rotuliens ; stase papillaire bilatérale en voie de régression atrophique ; pas de nystagmus sur l'appareil centrifugeur, ni pendant la rotation, ni à l'arrêt : donc ophtalmoplégie labyrinthique. Trépanation en juin 1908, constatation de deux tumeurs fibreuses adhérant à la dure-mère. Mort en janvier 1910. Fibrogliomatose généralisée.

En conclusion, la maladie de Recklinghausen, anatomiquement, comprend trois variétés principales de tumeurs, des neuro-, des sarco-, et enfin des gliofibromes dont l'existence vient d'être récemment mise en lumière ; cliniquement à côté de la maladie de Recklinghausen typique avec tumeurs à la fois cutanées et nerveuses, il existe donc des formes uniquement nerveuses, fibromatoses isolées des centres nerveux, et des formes uniquement cutanées, dermatofibroses pigmentaires, avec cette réserve que pour affirmer ces dernières un examen méthodique de tout le système nerveux est indispensable.

Introduction et Historique

En 1882, Recklinghausen donnait la description de la maladie qui porte justement son nom, et dont on n'avait auparavant publié que des cas isolés.

Le Mémoire de Recklinghausen (que l'on trouvera analysé en détail dans la Thèse de Boudet (Paris, 1883-1884) est basé sur l'étude de deux malades qui se complètent parfaitement l'un l'autre; cette étude clinique est accompagnée de l'autopsie du premier malade. La conclusion est qu'il y a une maladie, constituée par l'apparition de petites tumeurs sous-cutanées, en nombre parfois considérable; ce ne sont pas des fibromes, mais bien des névromes. Cliniquement, elles sont caractérisées par leur mobilité spéciale : déplacées latéralement, elles reprennent, lorsqu'on les abandonne à elles-mêmes, leur situation première, à la manière « d'un nœud fait sur un fil ». Recklinghausen ne parlait pas de la pigmentation, signalée par les autres auteurs allemands comme un caractère fondamental de l'affection, et ajoutait même que, chez un de ses malades, la peau de tout le corps « est pauvre en pigment ». Il n'a pas davantage constaté de troubles nerveux, et insiste sur l'absence de troubles de la sensibilité.

Mais, au point de vue anatomique, la constatation capitale de Recklinghausen est que les tumeurs sont des névromes fibromateux des nerfs de la peau, des troncs et des branches des nerfs des extrémités; les tumeurs profondes sont, de même, développées sur les branches du plexus sacré, du vague, du sympathique abdominal, celles du front dépendent des branches cutanées du trijumeau.

Depuis 1882, les travaux se sont multipliés, tant en France qu'à l'étranger; on en trouvera la nomenclature, jusqu'en 1899, dans l'excellente revue générale de Lévy et Ovize[1].

En 1894, Landowski, dans sa thèse (Paris), rapporte deux nouveaux cas, et dégage la triade symptomatique, aujourd'hui classique : tumeurs cutanées, tumeurs des nerfs, pigmentation, de la maladie qu'il dénomme « polyfibromatose neuro-cutanée pigmentaire ». Elle est, dit-il, souvent, mais non toujours, congénitale; les fibromes, rares parfois à la naissance, se généralisent chez l'adulte; dans certains cas, c'est une maladie familiale.

1. Lévy et Ovize. *Gaz. des hôpitaux*, 1899, p. 1201.

Anatomiquement, les tumeurs sont assimilables aux névromes, à cause de la présence fréquente de filets nerveux, au milieu d'un tissu conjonctif abondant; cliniquement, l'affection est caractérisée par des molluscums cutanés, s'accompagnant de taches pigmentaires, tantôt petites, tantôt en véritables placards. Enfin, les tumeurs nerveuses sont décelées par le palper qui les montre sur le trajet des nerfs comme des nodosités, parfois sensibles à la pression, mobiles latéralement, et pouvant être disposées en chapelet. La motilité n'est pas affaiblie, les troubles sensitifs consistent en crampes douloureuses, en douleurs lancinantes et térébrantes, avec, parfois, légère hypoesthésie, sans anesthésie véritable. Au point de vue psychique, on trouve des stigmates de dégénérescence, de l'embarras de la parole, du bégayement, des troubles de la mémoire, enfin un état de torpeur et d'asthénie rappelant celui de la maladie d'Addison.

Feindel, dans sa thèse (Paris 1896), considère la maladie comme toujours congénitale, souvent héréditaire, quelquefois familiale. Si l'influence congénitale n'a pu la créer tout entière, il faut une cause occasionnelle pour qu'elle se généralise, et pour que chaque accident puisse se développer. Les troubles nerveux consistent en douleurs, crampes, élancements, arthralgies et anesthésies variables, troubles de l'intelligence et de la mémoire. Enfin, le pronostic est variable : la maladie peut aboutir à la cachexie et à la mort: les douleurs, et, parfois, la transformation maligne des tumeurs cutanées nécessitent l'ablation chirurgicale; la transformation sarcomateuse peut être mortelle.

Au point de vue pathogénique, Feindel admet l'origine exclusivement nerveuse et conjonctive; les organes du derme (glandes) n'existent dans les tumeurs qu'à titre accessoire, selon l'opinion exprimée par Rachmaninoff, l'année précédente. Il admet enfin la théorie de son maître Brissaud, cherchant l'explication des phénomènes morbides dans une malformation congénitale de tous les organes ectodermiques, les cas à début tardif ne se manifestant qu'à l'occasion d'une cause adjuvante : traumatisme, intoxication, par exemple.

Dans leur revue générale, Lévy et Ovize écrivent ces lignes : « Les uns ont fait de ce syndrome une véritable entité morbide, avec une symptomatologie, un substratum anatomique et un terrain d'évolution nettement déterminés (Recklinghausen, Landowski, Marie, Brissaud et Feindel); d'autres lui donnent une compréhension plus large, ils décrivent l'ensemble sous le nom de fibromatose pigmentaire et distinguent : la neurofibromatose pigmentaire, répondant à la définition donnée dès le début, et la dermofibromatose pigmentaire (Chauffard, th. d'Iehl)... Hoisnard trouve que cette manière de voir enlève à l'affection un de ses grands caractères, c'est-à-dire la transformation

fibreuse des nerfs. D'autres, enfin, ne veulent pas y voir une affection à part, mais seulement une forme de la fibromatose généralisée multiple (th. de Boudet, Gaucher). » Même en écartant les faits insuffisants, il reste encore des divergences dans les cas bien observés. Si l'on fait encore intervenir les formes frustes, où l'un des symptômes cardinaux manque, il est difficile d'établir où commence et où finit la neurofibromatose. Il semble qu'entre les nœvi, les fibromes généralisés, les névromes plexiformes et la maladie de Recklinghausen existent des liens si étroits de parenté qu'on ne peut isoler la neurofibromatose généralisée en une forme nosologique nettement définie. Le terme même de neurofibromatose prête à la confusion ; il est incomplet ; les Allemands ne l'emploient que pour les cas où les fibromes des nerfs existent. Il est difficile de le conserver quand ces tumeurs manquent.

Les mêmes discussions se retrouvent dans le travail d'ensemble si complet d'Adrian [1].

Enfin, la question vient encore se compliquer par le fait des neurofibromes ou neurofibrosarcomes du névraxe et de l'émergence des nerfs (tumeurs de l'acoustique des Allemands [2]) et des névromes plexiformes, qui sont, le plus souvent, des neurofibromes diffus, rarement des névromes vrais. Ces deux variétés, diffuse et circonscrite, des neurofibromes peuvent, l'une ou l'autre, ou même toutes les deux à la fois, coexister avec les tumeurs cutanées. On peut donc distinguer les trois variétés nosologiques suivantes :

1° Les tumeurs cutanées existent seules ; il convient alors de préciser leur nature.

2° On n'observe que les neurofibromes circonscrits ou diffus uniques ou multiples.

3° Les tumeurs cutanées coexistent avec des neurofibromes du névraxe ou de l'émergence des nerfs craniens ou rachidiens, ou avec des névromes plexiformes, ou avec tous les deux.

Je vais étudier ces trois variétés nosologiques, en comparant les principaux résultats des auteurs avec les faits cliniques et anatomiques observés dans mon service de la Salpêtrière. Avant d'aborder l'étude des variétés, je résumerai les notions acquises sur la nosologie générale de la maladie de Recklinghausen.

I. — Données nosologiques générales

Sur quel terrain évolue la maladie de Recklinghausen ? Quelles sont ses causes déterminantes et ses caractères essentiels ? Enfin, quels sont ses rap-

1. Adrian. *Centralbl. f. d. Grenzgebiete d. Méd. u. Chir.*, 1903, nos 3-6.
2. Voir à ce sujet le travail très complet d'Henschen (*Hygiea Festkrift*, 1908, p. 44.)

ports avec les autres tumeurs conjonctives (lipomes et sarcomes) et nerveuses (névromes vrais et faux)?

Sur quel terrain se développe l'affection? Adrian[1], dans une monographie complète où il rapporte douze cas personnels, la considère comme une malformation congénitale, se manifestant, soit dès la naissance, soit, plus souvent, à la puberté; les cas tardifs survenant à l'occasion d'une grossesse, d'un traumatisme, d'une maladie générale. On peut observer simultanément d'autres malformations ou vices de développement, mais la maladie de Recklinghausen se distingue par sa tendance à affecter une marche progressive et une évolution maligne.

Nous retrouverons, chemin faisant, le caractère familial, ou même héréditaire, dans un certain nombre des observations que j'aurai l'occasion de citer; voici seulement quelques exemples : Parsons[2], rapporte le cas d'un homme de trente-neuf ans, atteint de multiples fibromes congénitaux de la peau, et dont la mère et un frère présentaient la même affection : dans l'observation de Godet[3], il s'agit d'une fillette de huit ans, opérée d'un névrome racémeux, dont la mère était atteinte de molluscums généralisés de la peau. Déri[4] a publié l'histoire de deux sœurs, dont l'une était atteinte de neurofibromatose et de démence, l'autre, d'éléphantiasis; deux autres sœurs présentaient des tumeurs nerveuses. Dans le fait de Marie et Moutier[5] (homme de dix-huit ans atteint de maladie de Recklinghausen avec névrome plexiforme du dos de la main, nœvi, pigmentation du tronc, sans troubles mentaux), l'hérédité similaire existait du côté de la mère.

Spillmann et Étienne[6] ont rapporté deux exemples d'hérédité directe atteignant, une fois, la mère et le grand-père maternel, l'autre, la mère et un fils des malades (chez le premier l'existence d'une paraplégie spasmodique faisait penser à l'existence de tumeurs intrarachidiennes).

Moynihan[7] a autopsié un homme de trente-sept ans, atteint de maladie de Recklinghausen avec gros fibro-sarcome du pneumogastrique cervical droit, et dont le père et les deux frères présentaient la même affection. Ces exemples suffisent pour montrer que l'hérédité peut être directe ou se manifester par le névrome plexiforme (ou racémeux) et l'éléphantiasis.

Souvent, on note diverses malformations; le fait de Kren[8] est, à ce sujet,

1. Adrian. *Beitrag z. kl. Chir.*, t. XXXI, p. 1901.
2. Parsons. *The med. presse ass.*, 1906.
3. Godet. *Arch. gén. de méd.*, 1906, p. 2327.
4. Déri. *Pester med. chir. presse*, p. 331.
5. Marie et Moutier. *Revue neurol.*, 1905, p. 108.
6. Spillmann et Étienne. *Gazette hebdomadaire*, 1898, p. 673.
7. Moynihan. *Lancet*, 1901, t. I, p. 28.
8. Kren. *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1906, p. 1220.

bien remarquable; il concerne un cas de maladie de Recklinghausen, avec les malformations suivantes : défaut de la partie postérieure du rebord alvéolaire du maxillaire supérieur, d'une partie du sphénoïde, et du cartilage auriculaire, hémangiome et usure de l'apophyse zygomatique, atrophie du muscle temporal, neurofibrome et usure du maxillaire inférieur. Dans le cas de Negroni[1], la maladie de Recklinghausen s'accompagnait de difformités remarquables du squelette du tronc; il existait des malformations auriculaires dans celui de Hammerschlag[2]; la malade de Piollet[3], une femme de trente-huit ans, peu intelligente, présentait une tumeur énorme de la fesse droite, descendant jusqu'au creux poplité, deux plus grosses qu'une noix, vingt-deux du volume d'une noisette, cinq cent soixante-dix-sept plus petites qu'un pois (la grosse tumeur fut reconnue pour un neurofibrome); la malade présentait, en outre, des plaques et de nombreuses taches pigmentaires; elle avait du prognathisme, un aspect fruste, des mains énormes, des pieds éléphantiasiques; les extrémités offraient un aspect véritablement acromégalique, qui fait dire à l'auteur qu'il s'agit là d'une dystrophie des systèmes conjonctif et osseux. Jeanselme a présenté à la Société médicale des hôpitaux de Paris, en 1904, un homme, qui, outre la triade symptomatique de la maladie de Recklinghausen, avait de l'instabilité mentale, et auquel manquait la diaphyse péronière gauche; il conclut à une disposition tératologique générale.

Dans le cas de Thibault[4], existait du prognathisme, un thorax en entonnoir, de la rétraction de l'aponévrose palmaire, enfin de la débilité intellectuelle; on notait également la rétraction de l'aponévrose palmaire chez le malade de P. Merle[5]; chez celui de Leredde et Bertherand[6], de la déchéance physique et intellectuelle et une légère scoliose; Debove[7] note la débilité intellectuelle, un aspect infantile avec faible développement des testicules, un thorax déformé avec cyphoscoliose. Benaky[8], chez un homme de quarante ans atteint de maladie de Recklinghausen avec gros molluscum de la face, note des nœvi vasculaires, des malformations du squelette cranien, la rigidité, la fatigabilité: les réflexes étaient forts, l'intelligence moyenne. Quatre ans plus tard, il décrit un autre malade qui, outre du ptosis du pavillon de l'oreille gauche, présente une atrophie du membre supérieur correspondant, portant sur le squelette et les

1. Negroni. *Arch. di orthopedia*, 1904.
2. Hammerschlag. *Monatss. f. Ohrenheilk.*, 1900, p. 309.
3. Piollet. *Gazette des hôp.*, 1902, p. 1347.
4. Thibault. *Soc. des sc. méd. d'Angers*, 1905.
5. P. Merle. *Soc. de neurol.*, 4 mars 1909.
6. Leredde et Bertherand. *Soc. dermat.*, 1898.
7. *Jour. de méd. et de chir. prat.*, 1905.
8. Benaky. *Annales de dermatol.*, 1903, p. 977; *Ann. de dermat.*, 1907, p. 728.

muscles, et une syndactilie des cinq doigts; l'intelligence du malade était rudimentaire. Oulmont et Haller présentent à la Société médicale des hôpitaux, au mois d'avril 1909, un malade atteint de neurofibromatose généralisée, chez lequel existait de l'asymétrie faciale et de la scoliose; l'intelligence était au-dessous de la moyenne. Feindel et Froussard[1] ont observé la coexistence de la maladie de Recklinghausen et du paramyoclonus multiplex (le malade était fils d'alcoolique); la « tête d'acromégalique » et des lésions du fond de l'œil semblaient indiquer une compression intracérébrale.

D'autres fois, les signes de dégénérescence sont moins accusés : la malade de Lévy[2], outre de multiples petites tumeurs indolores de la peau, présentait des nævi vasculaires, de l'hystéro-neurasthénie; ou bien les observateurs notent un simple défaut du développement psychique, comme Hallopeau et Laffitte[3], chez leur sujet, atteint de maladie de Recklinghausen avec névrome plexiforme probable de l'avant-bras; ou même[4] l'affection peut apparaître chez des sujets par ailleurs absolument normaux.

Parfois, l'affection évolue nettement sur le terrain arthritique : il en était ainsi chez la malade de Preble et Hektoen[5] atteinte de fibromes multiples et d'arthrite déformante.

Les relations avec les infections sont, en général, peu évidentes. Cependant, on a récemment insisté sur la coexistence de la maladie de Recklinghausen avec une tuberculose en évolution[6]. « Il ne semble pas y avoir simple coïncidence, disent Pic et Gauthier[7], il existe probablement entre la maladie de Recklinghausen et la tuberculose qui l'accompagne si souvent, sous une forme quelconque, un rapport plus direct digne de retenir l'attention et capable d'éclairer l'étiologie encore si obscure de cette curieuse affection. » Dernièrement, Poncet[8] affirme encore plus nettement la nature tuberculeuse de la maladie.

Une de mes malades[9], une femme de trente-trois ans, présentant des tumeurs cutanées et des taches pigmentaires, souffre du bras, de l'épaule et du coude gauches, depuis deux ans, et a des lésions d'hyperostose et de périos-

1. Feindel et Froussard. *Rev. neurol.*, 1899, p. 46.
2. Lévy. *Lyon méd.*, 1899, p. 233.
3. Hallopeau et Laffite. *Soc. de dermat.*, 1904.
4. V. *Iconographie de la Salpêtrière*, 1906, p. 161.
5. Preble et Hektoen. *The Amer. J. of the med. sc.*, 1901.
6. Pic et Rebattu. *Lyon méd.*, 1907, t. I, p. 636. — Poncet, Bérard et Balivet. *Lyon méd.*, 1907, t. II, p. 567. — Pauly et Roubiès. *Lyon méd.*, 1907, t. II, p. 1134. — Mossé. *Th. de Lyon*, 1907-1908.
7. *Lyon méd.*, 1908, t. II, p. 1147.
8. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 2 avril 1909.
9. Raymond. *Journ. de méd. int.*, 1902.

tite, améliorées par le traitement spécifique. Dans un cas de Campana [1], la maladie, anatomiquement caractérisée par des neurofibromes véritables, avait évolué sur le terrain syphilitique. D'ordinaire, les maladies infectieuses, comme les traumatismes, ne jouent que le rôle de simples causes occasionnelles. Rappelons, d'ailleurs, l'insuccès de l'inoculation au cobaye et de l'ensemencement, tentés par Simon et Spillmann [2]. Ces auteurs ont trouvé dans le sang de leur malade une polynucléose neutrophile avec dégérescence des leucocytes. Notons, en passant, que la tumeur extirpée avait récidivé au bout d'un mois.

L'hématologie n'a, jusqu'ici, fourni que peu de renseignements : Cependant Guinon et Reubsaet [3], chez un enfant porteur d'un molluscum au voisinage du conduit auditif et de pigmentation ont trouvé 14 p. 100 d'éosinophiles ; le père du malade en avait 2 p. 100; un frère, 13 p. 100; un autre, 12 p. 100. Gaillard [4], sur onze malades, a trouvé huit fois l'éosinophilie; elle existait, en outre, chez plusieurs enfants de l'un d'entre eux. Ce sont là des renseignements dont il est bien difficile d'indiquer, dès à présent, la signification.

Des altérations des glandes à sécrétion interne n'avaient jusqu'à ces derniers temps été notées que dans des cas isolés : il s'agit surtout des surrénales. Dans le fait de Chauffard, sur lequel j'aurai l'occasion de revenir, existait un volumineux adénome de l'une d'elles. Révilliod a pris comme sujet de sa thèse inaugurale les rapports de la neurofibromatose généralisée avec l'insuffisance des capsules surrénales [5], et relate une observation avec asthénie disparaissant sous l'influence de l'opothérapie surrénale, et reparaissant lorsque l'on cessait celle-ci. Il en conclut que la neurofibromatose généralisée pigmentaire se manifeste parfois par le syndrome addisonien, caractérisé par l'asthénie et la pigmentation diffuse des téguments, et pouvant se terminer par cachexie et mort rapide. L'auteur se demande si les troubles surrénaux ne sont pas dus à l'envahissement par la maladie des filets nerveux sympathiques destinés à la glande, mais ce n'est là qu'une hypothèse. Mark [6] a, chez un malade atteint de neurofibromatose avec pigmentation et asthénie, constaté des lésions des surrénales. Il en est de même dans le fait de Bourcy et Laignel-Lavastine, sur lequel je reviendrai. Enfin, Oddo [7], chez deux sujets atteints de la maladie de Recklinghausen, a observé de l'asthénie et de la pigmentation des

1. Campana. *Arch. f. dermat.*, 1901, t. XXXVI, p. 169.
2. Simon et Spillmann. *Rev. méd. de l'Est*, 1904.
3. Guinon et Reubsaet. *Soc. de pédiatrie*, 1903.
4. Gaillard. *Soc. de biol.*, 1906.
5. Révilliod. *Thèse*. Genève, 1900.
6. Mark. *Arch. f. dermat.*, 1905, t. LXXIII, p. 136.
7. Oddo. *Revue neurol.*, 1906, p. 412.

muqueuses, comme dans la maladie d'Addison. Cependant, il ne pense pas à la coexistence de cette dernière, à cause de la bonne conservation de l'état général chez ses deux malades. Il estime, au contraire, que la pigmentation des muqueuses dans l'affection qui nous occupe, n'est pas suffisante pour assombrir le diagnostic.

Dans plusieurs observations existent des déformations du squelette rappelant celles de l'acromégalie. Meige et Feindel[1] ont signalé l'infantilisme myxœdémateux chez une fille de dix-huit ans, présentant un nœvus chéloïdien angiomateux, du lentigo généralisé, quelques taches pigmentaires, mais pas de tumeurs cutanées. Malgré cette absence, les auteurs pensent à une forme fruste de la maladie de Recklinghausen. Pic et Gauthier[2] insistent sur l'association du syndrome de Recklinghausen avec d'autres dystrophies et avec des manifestations trahissant l'insuffisance de diverses glandes à sécrétion interne, thyroïde, pituitaire, ovaire et tout particulièrement surrénale.

En somme, l'enquête étiologique aboutit à cette conclusion que, dans nombre de cas, la maladie de Recklinghausen se présente sous l'aspect d'une affection d'ordre familial, et qu'il semble légitime de la rapprocher, au point de vue nosologique, des autres malformations avec lesquelles elle peut d'ailleurs coexister.

Quels sont maintenant ses caractères essentiels? Ils sont au nombre de trois, nous l'avons vu : tumeurs cutanées ou sous-cutanées, dont j'ai résumé les caractères d'après Recklinghausen ; tumeurs des nerfs, inconstantes nous le verrons; enfin, pigmentation.

Je n'insisterai pas sur les tumeurs cutanées, non plus que sur le développement parfois considérable que peut prendre la « tumeur majeure ou royale » de Boudet. Je rappelle seulement que ces tumeurs, dont le nombre peut varier de quelques unités à plusieurs milliers, ne respectent aucun point du corps; on les a vues sur la paume des mains et la plante des pieds, les amygdales, les organes génitaux (Oriol). Cooke[3] a trouvé, dans un cas, des molluscums multiples du rectum, en même temps que d'autres sur la peau. L'envahissement de la muqueuse buccale, que j'ai observé chez une de mes malades, est signalé dans plusieurs observations; dans celle d'Andry (1895), la langue, sortie de la bouche, était le siège de volumineuses tumeurs; d'autres, très abondantes, étaient disséminées sur la peau, qui présentait, en outre, des taches pigmentaires, des nœvi, des kystes sébacés; l'intelligence était peu développée; le père et une sœur présentaient la même affection.

1. Meige et Feindel. *Congr. des aliénistes*. Bruxelles, 1903, et *Iconographie de la Salpêtrière*, 1902, p. 232.

2. Pic et Gauthier, *loco citato*.

3. Cooke. *Amer. medicine*, 1903, p. 818.

Même macroglossie, par névrome fibromateux diffus de l'hypoglosse et du facial, chez le malade de vingt-quatre ans de Spencer et Shattock [1]; ce dernier auteur, chez une fillette de quatre ans, avait déjà observé l'envahissement de la langue par un fibrome diffus des nerfs [2].

Prezowski [3], à l'autopsie d'un homme de trente-neuf ans, a trouvé dans les séreuses, plèvre, péritoine, péricarde, de nombreux neurofibromes, analogues à ceux des téguments. Ceux-ci contenaient, pour la plupart, des faisceaux nerveux au centre ou à la périphérie, sauf pour les tumeurs les plus volumineuses qui en étaient dépourvues. Le névraxe était entièrement respecté.

La pigmentation se montre par taches multiples, punctiformes, ou plus volumineuses, ou par larges placards, dont la disposition ne semble régie par aucune loi bien nette. Lorsqu'elle existe seule, il ne s'agit pas de la maladie à proprement parler (Feindel et Oppenheim [4]). Thibierge [5] a également signalé une mélanodermie diffuse. Un homme de vingt-neuf ans, d'intelligence peu développée, présente une neurofibromatose cutanée, sans tumeurs sur le trajet des nerfs, des taches et placards pigmentaires, et sur la peau de la face et du cou une teinte gris sale, crasseuse, « très fréquente dans la maladie de Recklinghausen ».

La pigmentation peut s'étendre à toute la surface du corps, comme chez l'homme présenté à la Société de dermatologie, par Hallopeau et Lebret [6], où elle respectait seulement la paume des mains et la plante des pieds. Quelquefois, elle s'accompagne de plaques atrophiques cutanées; le sujet de Danlos en présentait trois [7]. Pollak [8] a étudié histologiquement un de ces cas, dans lequel existaient des tumeurs cutanées multiples, asymétriques, des tumeurs des nerfs presque symétriques, un éléphantiasis mou de la jambe droite; à côté de taches pigmentaires punctiformes et en larges placards, sur la poitrine et les épaules, on remarquait des taches dépigmentées de « leucodermie atrophique ». Fait important, l'analyse histologique y révéla la présence des tissus constitutifs des tumeurs, même lorsque celles-ci n'étaient pas cliniquement apparentes, si bien que l'auteur rapporte ces taches dépigmentées à l'existence de tumeurs ayant produit la régression du tissu élastique (détails intéressants, l'on note un état dépressif et de régression infantile, de la

1. Spencer et Shattock. *British med. Journ.*, 1907, p. 1066.
2. Abbott et Shattock. *Annales of surgery*, 1903.
3. Prezowski. *Panietnik towarz lekarsk.*, 1900, p. 104.
4. Feindel et Oppenheim. *Arch. gén. de méd.*, 1898.
5. Thibierge. *Soc. de dermat.*, 1898.
6. Hallopeau et Lebret. *Soc. de dermat.*, 1903.
7. Danlos. *Soc. de dermat.*, 1903.
8. Pollak. *Arch. f. dermat. und syph.*, t. LXXVII, p. 91, 1906.

parésie faciale droite, une légère hypoesthésie du bord du pied gauche; enfin, des modifications quantitatives, et, dans le domaine du radial, qualitatives, des réactions électriques portant sur les muscles plus que sur les nerfs).

Une explication de la pigmentation a été donnée par Soldan[1]; se basant sur quatre examens histologiques, cet auteur estime que la pigmentation de la neurofibromatose est le premier signe de l'envahissement des nerfs cutanés par la fibromatose, c'est cet envahissement qui en est la cause. C'est également l'avis de Bastiannelli[2]. Nous n'oserions juger de la valeur de cette interprétation, mais l'évolution clinique semble bien, dans certains cas, favorable à cette manière de voir; par exemple, l'observation de Spitzmuller[3] : une fillette de neuf ans (dont le frère présentait la même affection), avait, quinze jours après sa naissance, des tumeurs du cou à progression tantôt lente et tantôt rapide; il y a deux ans, est apparue la pigmentation; depuis six mois, apparaissent des tumeurs sous-cutanées, à marche rapide, douloureuses; l'ablation d'une des plus grosses permit de reconnaître sa nature conjonctive. Ainsi donc, pendant sept ans, l'affection restait localisée au cou, puis, l'apparition rapide d'une pigmentation généralisée est suivie, à dix-huit mois de distance, de la généralisation des tumeurs cutanées; cette évolution ne paraît pas exceptionnelle. Krzysztalowicz[4] rapporte l'histoire d'un homme de vingt-trois ans, qui, à l'âge de neuf ans, vit apparaître des taches pigmentaires, d'abord au cou, puis au dos et aux extrémités. Un an après survinrent les fibromes : une biopsie montra qu'il s'agissait bien de fibromes des gaines nerveuses.

La question des rapports de la maladie de Recklinghausen avec les néoplasies méso et ectodermiques est, assurément, l'un des points les plus intéressants de cette étude nosologique. En effet, les tumeurs qui en sont l'élément essentiel, se rapprochent, d'une part, des tumeurs nerveuses, d'autre part, des tumeurs conjonctives, des lipomes et des sarcomes en particulier.

Dans certains cas, tout au moins, les tumeurs de la maladie de Recklinghausen sont, comme l'indiquait cet auteur, des neurofibromes. Soldan[5] va même jusqu'à dire que ceux des gros troncs se développent aux dépens du périnèvre, ceux des plus petits prenant naissance aux dépens de l'endonèvre. D'autre part, aux tumeurs cutanées s'ajoutent souvent, nous en citerons des exemples chemin faisant, des névromes plexiformes. Or, nombre d'auteurs considèrent ces derniers comme la forme diffuse des neurofibromes : ils établiraient un lien entre les neurofibromes circonscrits et les diverses variétés

1. Soldan. *Arch. f. klin. Chir.*, 1899, t. LIX.
2. Bastiannelli. *Soc. lancisiana degli Ospedali*, 1900.
3. Spitzmuller. *Wien. med. Wochensch.*, 1904, p. 365 et 421.
4. Krzysztalowicz. *Przeglad lekarski*, 1902, Nos 50-52.
5. Soldan. *Allg. med. Centralb.*, 1900, p. 366.

d'éléphantiasis. Bruns[1] a opéré un homme de vingt-six ans d'une tumeur pendant sur la nuque et le cou, et qu'il désigne sous le nom « d'éléphantiasis névromateux », par opposition aux variétés télangiectasique et lymphangiectasique. Histologiquement, cette tumeur était constituée par des nerfs dont le périnèvre et l'endonèvre avaient proliféré: c'était donc bien un névrome plexiforme ou diffus. Sur tout le corps du malade existaient des molluscums pendulums et des nœvi vasculaires; l'auteur cite deux autres cas où des névromes plexiformes coexistaient avec de nombreuses taches pigmentaires. Keen et Spiller[2], à propos d'un cas de fibromes multiples du cubital opérés pour douleurs, et qu'ils considèrent comme dus à la prolifération conjonctive de l'endonèvre, posent le problème et arrivent à la même conclusion. Helmholtz[3] qualifie d' « éléphantiasis du cuir chevelu » un névrome plexiforme opéré chez un homme de dix-neuf ans, peu développé, et atteint de la maladie de Recklinghausen. Picqué[4], dans son étude des névromes plexiformes, les décrit comme une affection congénitale ou de l'enfance; ils peuvent être combinés avec des arrêts de développement ou des malformations, ne sont souvent reconnus qu'à l'opération ou à l'examen histologique, et représentent la variété nerveuse de l'éléphantiasis congénital. Les lésions des nerfs résultent de l'hyperplasie des gaines conjonctives et du tissu fasciculaire des nerfs qui détruit les fibres nerveuses mécaniquement, par compression : quatre fois sur cinquante cas, la transformation sarcomateuse a été notée. Chipault[5], à propos de deux observations personnelles, considère les névromes plexiformes comme une fibromatose diffuse des nerfs, qu'il oppose aux fibromatoses vasculaires. Thomson[6], dans un très important mémoire, range dans la même classe morbide la maladie de Recklinghausen, les névromes plexiformes, les molluscums fibreux, l'éléphantiasis névromateux et la pigmentation cutanée. D'ailleurs, le diagnostic clinique peut offrir certaines difficultés : la femme de trente ans, dont Chavasse[7] rapporte l'histoire, avait, à la région cervicale, une tumeur, qui, apparue quatre ans auparavant, augmentait lentement, avait atteint le volume d'un œuf, et ressemblait à un lymphadénome. L'opération détermina une méningo-myélite mortelle en sept jours, attribuable à l'arrachement du VIe nerf cervical, sur lequel s'était développée la tumeur, au niveau du trou de conjugaison. La plupart des nerfs présentaient des renflements

1. Bruns. *Beitr. z. klin. Chir.*, 1906, t. XLVIII, p. 852.
2. Keen et Spiller. *Amer. j. of the med. sc.*, 1900.
3. Helmholtz et Cussing. *The amer. j. of the med. sc.*, 1906, p. 355.
4. Picqué. *Th. Lyon*, 1894.
5. Chipault. *Tribune méd.*, 1896.
6. Thomson. *Névromes et Neurofibromatose.* 1 vol. de 165 pages. Édimbourg, 1900.
7. Chavasse. *Soc. royale des méd. et chir. de Londres*, 1886.

globuleux, même le sympathique des muqueuses de la langue et du rectum.

Le plus souvent, les névromes plexiformes rentrent dans la catégorie des faux névromes de Virchow, et sont dus à la prolifération du tissu conjonctif des nerfs : ce sont des fibromes avec fibres à myéline, comme dans le fait de Zusch [1]; ils tendent à aboutir au fibrome pur (Ramakers et Vincent [2]); parfois, ce sont des fibro-sarcomes (Moutet et Planteau [3]); rarement, enfin, la prolifération nerveuse est évidente.

Dans deux cas, Arnozan [4] a vu, à l'entrecroisement des cordons nerveux, des cellules ayant l'aspect de celles des ganglions rachidiens; ces néoformations différaient des ganglions rachidiens par leur volume, et par l'existence de vaisseaux embryonnaires. Menke ayant extirpé l'un des névromes plexiformes que portait un jeune homme, en raison des douleurs qu'il provoquait [5], Benda reconnut à côté de la prolifération des gaines conjonctives des nerfs, une indéniable néoplasie des fibres nerveuses. Knauss [6] a extirpé une tumeur du volume d'un œuf de poule, que l'examen histologique montra constituée de fibres de Remak et de cellules nerveuses sans pédicule. Il s'agit d'un névrome vrai d'origine sympathique.

Whitfield [7], chez un homme de cinquante ans, atteint depuis sa jeunesse de neurofibromes cutanés multiples, a de même trouvé à l'extirpation d'une des tumeurs des fibres nerveuses néoformées.

L'étude des relations nosologiques avec les tumeurs conjonctives est non moins intéressante; la marche lente pendant un temps variable peut ensuite se précipiter: tel était le cas de la fillette de quatorze ans, opérée par Josserand [8] d'un énorme fibrome plexiforme; par les pores de la peau recouvrant cette tumeur, suintait une grande quantité de liquide. La calcification commune à la plupart d'entre elles, a été observée par Rénon et Dufour [9] et vérifiée chimiquement, chez un jeune homme de vingt-sept ans, porteur de nodules sous-cutanés indolores, et de taches pigmentaires du front et de la région rétro-auriculaire droite; l'affection peut coexister avec des lipomes, comme chez le malade de Lombardo et Pellegrini [10]. Darnell [11], à l'examen histologique

1. Zusch. *Virch. Arch.*, 1900, t. CLX.
2. Ramakers et Vincent. *Arch. provinc. de chir.*, 1894, p. 555.
3. Moutet et Planteau. *Icon. méd. algérienne*, 1905.
4. Arnozan. *Ass. fr. p. l'avanc. des sc.*, 1892.
5. Menke. *Soc. méd. de Berlin*, 4 et 11 mai 1898.
6. Knauss. *Arch. f. Pat. An. u. Phys.*, 1898.
7. Whitfield. *Lancet*, 1903, t. II, p. 1230.
8. Josserand. *Lyon méd.*, 1899, p. 301.
9. Rénon et Dufour. *Revue neurol.*, 1900, p. 517.
10. Lombardo et Pellegrini. *Gazz. degli osped. e delle clin.*, 1902, p. 1432.
11. Darnell. *Thej. of the med. assoc.*, t. XLVII, p. 1810, 1906.

d'une tumeur, a trouvé une capsule correspondant à l'épinèvre, offrant l'aspect d'un fibro-lipome, avec infiltration leucocytaire; la tumeur était un fibro-myxome avec fibromatose diffuse du nerf.

Mouchet[1], chez un enfant de dix ans, a trouvé un angio-lipome coexistant avec un névrome plexiforme à fibres de Remak. Enfin, à l'autopsie d'un des malades de Margerin, il s'agissait non de fibromes, mais de lipomes[2].

Parfois, l'apparition d'un sarcome vient aggraver le pronostic : tel le malade d'Austin[3], un homme de quarante-six ans, porteur de molluscums fibreux de la peau et des rameaux du plexus brachial, qui succomba cinquante et un jours après l'ablation d'un sarcome de l'épaule; telle encore la jeune fille de seize ans, observée par Wythe[4]; elle avait de la pigmentation, une cinquantaine de tumeurs cutanées, et mourut d'un sarcome du poumon gauche. Debove et Bonne[5], à propos d'un cas à marche rapide, pensent que certains sarcomes des parties molles ne sont, en réalité, que des sarcomes des nerfs.

D'autres fois, la transformation maligne des tumeurs de la maladie de Recklinghausen est évidente; citons d'abord le fait de Rolleston[6] : un homme de trente-deux ans, atteint de maladie de Recklinghausen des plus nettes, succomba aux progrès d'un sarcome de l'aisselle comprimant les vaisseaux et nerfs du membre supérieur, le poumon, l'œsophage et la veine jugulaire interne. Le microscope montra qu'il s'agissait d'un neurofibrome devenu sarcomateux. Dans le cas célèbre de Berger[7] un homme de quarante-trois ans, atteint de maladie de Recklinghausen, avait été opéré, douze ans auparavant, pour une tumeur du sciatique de nature sarcomateuse, tandis que les tumeurs cutanées étaient fibromateuses. Une récidive ultérieure nécessita une nouvelle intervention; cette fois, la tumeur était un myxo-sarcome. Il n'y avait aucun signe de généralisation sarcomateuse. Littlewood, Telling et Scott[8] ont autopsié un homme de quarante-sept ans, mort après l'ablation d'une tumeur abdominale. L'examen histologique de trois tumeurs encapsulées montra leur nature sarcomateuse : elles contenaient des fibres à myéline et semblaient nées aux dépens de l'endonèvre. Voici un dernier exemple dû à Poisson et Vignaud[9] : un homme de quarante-sept ans, atteint de la forme complète de la maladie

1. Mouchet. *Gaz. hebdom.*, 1900, p. 1237.
2. Petit. *Tribune médicale*, 1896.
3. Austin. *Med. record.*, 1905, t. LXIV, p. 690.
4. Wythe. *Scottish méd. a surg. journ.*, 1907.
5. Debove et Bonne. *Arch. gén. de med.*, 1898, p. 2892.
6. Rolleston. *Lancet*, 29 juillet 1899.
7. Berger. *Arch. gén. de méd.*, 1904, p. 1367.
8. Littlewood, Telling et Scott. *Lancet*, 1905, p. 921.
9. Poisson et Vignaud. *Gaz. méd. de Nantes*, 1899, p. 113.

de Recklinghausen avec névrome plexiforme du cuir chevelu, non tuberculeux, sans antécédents familiaux, mais d'une intelligence peu développée, succomba à la dégénérescence sarcomateuse de quelques-unes des tumeurs.

La possibilité de la dégénérescence maligne des neurofibromes ne doit pas faire rejeter la maladie de Recklinghausen du cadre des affections congénitales; rappelons, sans même avoir recours à la théorie discutée de Conheim étendant à toutes les tumeurs l'origine embryonnaire, que les kystes dermoïdes, dont la nature et l'origine congénitale ne peuvent guère être discutées, restent souvent latents pendant de longues années, et prennent, parfois, une allure rapide remarquable sous l'influence d'une cause occasionnelle quelconque; moi-même j'ai rapporté un cas de kyste dermoïde du lobe frontal[1]; les symptômes de tumeur cérébrale n'apparurent qu'à cinquante-deux ans; le malade succomba deux ans après, avec les signes d'une tumeur cérébrale à marche progressive.

D'ailleurs, l'étude des rapports de la maladie de Recklinghausen avec les néoplasmes méso et ectodermiques me paraît, à l'heure actuelle, en grande partie à reprendre au moyen des nouvelles méthodes de coloration des cylindraxes et de la névroglie.

Grâce à sa méthode de coloration de la névroglie, mon chef de laboratoire Lhermitte vient de démontrer[2] que, parfois, les prétendus fibromes ou fibrosarcomes sont, en réalité, des *gliofibromes*, de sorte qu'à côté des deux variétés histologiques de tumeurs que je viens d'étudier, il faut faire place à une troisième, la gliofibromatose : des recherches ultérieures nous montreront si cette nouvelle variété ne serait pas la plus fréquente des trois.

J'aborde maintenant la discussion des trois variétés nosologiques.

II. — Nature et signification nosologique des cas où les tumeurs cutanées existent seules.

Fréquemment, l'affection paraît se réduire aux tumeurs cutanées et aux taches pigmentaires; mais les tumeurs nerveuses profondes pouvant rester absolument latentes, les observations purement cliniques sont insuffisantes pour établir une variété nosologique.

J'en vais néanmoins citer quelques exemples : chez une vieille femme[3], l'affection se réduit à des fibromes mollusciums, avec tumeur majeure de la

1. Raymond, Alquier et Courtellemont. *Rev. neurol.*, p. 635, 1904.
2. Lhermitte et Guccione. *Soc. de neurol. de Paris*, 24 févr. 1910. *Rev. neurol.*, 1910, n° 5, p. 323.
3. Étienne. *Soc. de méd. de Nancy*, 1904.

Figure 1

Figure 2

H. Delarue, Editeur

Fig. 1 et 2. — Maladie de Recklinghausen typique. — Il ne parait exister que des tumeurs cutanées et des taches pigmentaires.

région iliaque, et taches pigmentaires; un homme de trente ans ne présente que des tumeurs sous-cutanées sur toute la surface du corps. L'homme présenté par Daulos à la Société de dermatologie (1900) n'avait qu'une dermatofibrose généralisée, avec pigmentation, asymétrie très caractérisée de la face, neurasthénie et mélancolie. Celui de Bennati[1], sujet dégénéré, âgé de vingt-huit ans, avait la peau semée de tumeurs fibreuses, avec taches ponctiformes et plaques pigmentaires, sans tumeurs des nerfs. La malade de cinquante-huit ans dont Bourcy et Laignel-Lavastine ont rapporté l'histoire[2], avait des tumeurs multiples, disséminées, molles, indolores, sessiles, à base indurée, avec un gros molluscum du sein droit pendant jusqu'à la crête iliaque, une pigmentation en plaques et semis à topographie métamérique, des douleurs des jambes, des avant-bras et de la main droite, mais pas de tumeur des nerfs, pas de frigidité ni de débilité intellectuelle. Enfin, dans le cas très intéressant de Klippel et Maillard[3], il s'agit d'une véritable dystrophie conjonctivo-élastique; le malade, âgé de trente-sept ans, présente des signes de dégénérescence, des taches pigmentaires congénitales; à l'âge de dix-sept ans, apparurent des tumeurs multiples sur tout le corps, fibromes et petits lipomes; une de ces tumeurs prit un développement énorme, en pèlerine, fut réséquée, et récidiva. Ce malade eut une luxation spontanée de l'épaule, et présenta des ptoses viscérales et de l'emphysème pulmonaire, que les auteurs attribuèrent à la dystrophie conjonctivo-élastique.

J'ai présenté récemment à mes élèves un charretier de quarante-quatre ans qui avait une quantité innombrable de tumeurs disséminées sur toutes les parties du corps. Il n'avait aucun antécédent familial ou personnel; personne dans sa famille n'avait eu de maladie analogue. Il a toujours connu ces tumeurs, elles n'ont pas augmenté de volume ni de nombre.

La plus volumineuse des tumeurs est sous l'aisselle droite et présente l'aspect d'un molluscum pendulum typique; il y a, en effet, comme c'est la règle, une tumeur plus grosse, la tumeur primaire.

Les tumeurs sont de volume variable; depuis un simple grain de mil jusqu'au volume d'une petite pomme, on trouve tous les intermédiaires; les unes sont sessiles, d'autres pédiculées (voir pl. XXI). Elles sont indolores. On n'en trouve ni sur les muqueuses ni sur le trajet des nerfs profonds.

On observe également des taches pigmentaires très petites ayant l'aspect du lentigo ou bien étendues, en placards de couleur café au lait.

Le malade ne présente aucun trouble psychique ou nerveux; il semble donc, sauf la réserve que commande l'absence de vérification nécroscopique, qu'on soit en présence

1. *Riforma med.*, 1904, p. 189.
2. *Arch. générales de médecine*, 1900, p. 270.
3. *Iconographie de la Salpêtrière*, 1906, p. 282.

d'un cas de maladie de Recklinghausen où seules existent les tumeurs cutanées et les taches pigmentaires.

J'arrive aux faits avec examen histologique. Chauffard [1], chez un homme de trente-sept ans, sans antécédents, porteur de cent vingt tumeurs nodulaires, indépendantes des nerfs adjacents, a constaté histologiquement qu'il s'agissait de fibromes contenant des vaisseaux sanguins et de très rares filets nerveux, sans que ni les uns ni les autres ne semblent être le point de départ du processus; l'autopsie révéla l'intégrité complète des nerfs superficiels et profonds. Enfin, il y avait un volumineux adénome surrénal à caractères néoplasiques. Il y aurait donc, à côté de la maladie de Recklinghausen, une « dermofibromatose pigmentaire » où les fibromes seraient exclusivement cutanés et à point de départ douteux. Dans la maladie de Recklinghausen, au contraire, ils seraient périnévritiques et accompagnés de névromes multiples ramulaires et tronculaires. Iehl [2], dans sa thèse, développe cette distinction : les troubles fonctionnels n'appartiendraient qu'à la neurofibromatose et feraient défaut dans l'autre variété.

Un certain nombre de faits sont venus confirmer ces vues : Campana estime qu'il existe une grande catégorie de malformations allant de l'hypertrophie cutanée aux diverses variétés d'angiomes, et à la fibromatose dure et molle. Bastiannelli [3] montre un malade chez lequel plusieurs des caractères invoqués par Recklinghausen pour différencier l'affection du fibroma molluscum faisaient défaut. Karwowski [4], chez une femme de trente-quatre ans, a constaté que les tumeurs étaient des fibromes avec participation des follicules pileux, sans lésions des nerfs. De même, Hallopeau et Dainville [5] trouvent un fibrome mou, sans lésions des nerfs. Taillefer [6], dans un cas de fibromatose généralisée, qu'il rapproche de la neurofibromatose, ne constate pas d'hyperplasie nerveuse. Tels encore les faits de Gino Monzardo [7], de Jeanselme [8] qui, dans un cas typique, n'a pu trouver dans les tumeurs de nerfs altérés. Il rappelle, à ce propos, que Darier a souvent vu des nerfs normaux traverser les fibromes, et admet que ceux-ci peuvent se développer à côté des nerfs, aussi bien qu'à leurs dépens. Parfois, les tumeurs indépendantes des

1. Chauffard. *Soc. méd. hôp.* et *Bull. méd.*, 1896.
2. Iehl. *Th. Paris*, 1898.
3. Bastiannelli. *Soc. Lanc. hôp.*, Rome, 1900.
4. Karwowski. *Monatssch. f. prakt. Dermat.*, 1902, t. XXXV.
5. Hallopeau et Dainville. *Soc. dermat.*, 1904.
6. Taillefer. *Progrès médical*, 1897, p. 474.
7. Gino Monzardo. *Rif. medica*, 1905, p. 967.
8. Jeanselme. *Soc. dermat.*, 1898.

nerfs sont, non des fibromes, mais des sarcomes (cas de Lapeyre et Labbé [1], de Franchet [2]). Même dans les névromes plexiformes, on ne trouve parfois que du tissu fibreux : Wynn [3] relate un cas où, chez une femme de dix-neuf ans, un névrome plexiforme de la face était dépourvu de nerfs et contenait de nombreuses fibres musculaires lisses; pas de mastzellen; la fibrose était au maximum autour des vaisseaux sanguins.

A tous ces faits, je puis en ajouter un nouveau, que je crois d'une certaine importance :

Une femme de soixante-quatorze ans, hospitalisée pour son âge et sa pauvreté à la Salpêtrière, présentait une maladie de Recklinghausen absolument typique, caractérisée par de nombreuses tumeurs disséminées, indolores, et dont les plus grosses atteignaient le volume d'une petite noisette. Plusieurs d'entre elles étaient pigmentées; il y avait, en outre, un semis de papules pigmentées. Pas de tumeurs nerveuses, pas d'autres troubles nerveux que des maux de tête, des étourdissements, un affaiblissement douteux de la vue, enfin, un état d'asthénie profonde. Pas de tuberculose pulmonaire. Six ans avant la mort, cette femme avait été opérée d'un néoplasme du sein gauche, dont, malheureusement, nous n'avons pu connaître la nature. Mort par congestion pulmonaire.

L'autopsie et l'examen histologique pratiqués par mon chef de laboratoire Alquier n'ont permis de découvrir aucune tumeur des nerfs périphériques, ni du névraxe; celui-ci était indemne de lésions, si nous en exceptons l'ébauche de lacunes de désintégration dans la partie moyenne du bulbe, et une très légère sclérose diffuse des circonvolutions cérébrales de la région motrice; reins de 320 grammes, atteints de néphrite scléreuse; foie, 1 200 grammes, simplement congestionné; cœur, 350 grammes, rate, 110 grammes, tous deux sans lésions; surrénales, sclérose généralisée, intertrabéculaire, étouffant la glande qui paraît être en hypoépinéphrie. En un point, existe un nodule hyperplasique formé de spongiocytes très développés; il s'agit, croyons-nous, de l'hyperplasie d'un point ayant échappé à la sclérose qui manquait totalement au niveau de ce nodule. L'hypophyse, qui pèse 80 centigrammes, présente, dans les deux tiers de sa portion glandulaire, l'aspect de l'hyperfonction, c'est-à-dire des cordons cellulaires bosselés, riches en éléments, tous chargés d'une substance éosinophile très abondante. L'autre tiers de la glande est sillonné de travées scléreuses; en ce point, les cellules glandulaires sont petites, et, en majeure partie, à protoplasma basophile. L'ovaire et la thyroïde présentent simplement l'aspect sénile.

Trois tumeurs cutanées, siégeant, l'une au pubis, la deuxième sur l'abdomen, la troisième dans le dos, ont été prélevées pour l'examen histologique; les résultats de celui-ci peuvent se résumer en quelques mots : deux des tumeurs étaient constituées par un tissu fibreux dense, à gros faisceaux, occupant le derme et l'hypoderme, et

1. Lapeyre et Labbé. *Presse méd.*, 1900, p. 145.
2. Franchet. *Th. Paris*, 1900.
3. Wynn. *The j. of. the amer. med. assoc.*, 1905, t. XLVI, p. 500.

recouvert par un épiderme légèrement atrophié. Fait important : ce tissu fibreux est formé de gros faisceaux parallèles à la direction générale de la peau ; il est parcouru par de nombreux paquets vasculo-nerveux ; dans ceux-ci, les vaisseaux et les nerfs sont absolument sains, comme on peut s'en rendre compte par l'examen des planches ci-jointes (pl. XXII, fig. 1 et 2).

Dans la troisième tumeur, nous trouvons un aspect différent : le derme et l'hypoderme sont (pl. XXII, fig. 3) occupés par un tissu d'apparence sarcomateuse, c'est-à-dire constitué par des cellules se touchant partout, polymorphes, mais dont la majeure partie offre l'aspect fusiforme ; ce sont des cellules conjonctives, sans mastzellen ni leucocytes ; les vaisseaux sanguins ont des parois ne présentant pas nettement l'état embryonnaire.

Le fait que je viens de relater me semble apporter à la théorie de Chauffard un appoint sérieux ; mais, à mon avis, il ne résout pas encore la question : nous n'avons trouvé aucune tumeur nerveuse, mais, il faut bien dire que nos investigations sur le système nerveux périphérique ont été, à l'autopsie, insuffisantes. Pour établir définitivement l'absence de participation des nerfs dans certains cas de maladie de Recklinghausen, il faudrait un examen macroscopique et histologique très complet des nerfs périphériques, y compris les nerfs viscéraux, puisque les lésions nerveuses de la neuro fibromatose peuvent être minimes, et reconnues seulement au microscope. Cette réserve faite, il demeure bien probable qu'on peut admettre l'existence d'une forme de la maladie de Recklinghausen, constituée par des taches pigmentaires et des tumeurs cutanées fibreuses, indépendantes des nerfs. Dans les préparations, les glandes de la peau ne faisaient que traverser le tissu fibreux, sans présenter d'altérations notables.

Dans la tumeur formée de cellules, les vaisseaux sanguins ne présentaient pas nettement l'aspect embryonnaire ; mais combien souvent ce caractère fait défaut dans des sarcomes véritables, même à marche rapide ! Aussi je crois plus importante la remarque suivante : rien dans l'évolution clinique ne permettait de prévoir cette transformation sarcomateuse que nous avons découverte par pur hasard ; il faut donc reconnaître que l'aspect sarcomateux des tumeurs de la maladie de Recklinghausen n'implique pas forcément le grave pronostic du sarcome en général.

III. — Cas ou les neurofibromes existent seuls

Je mentionnerai simplement les névromes diffus, qui peuvent se montrer sans autre manifestation morbide, multiples ou isolés.

La neuro-fibromatose des centres nerveux est bien connue ; elle a été

Figure 1

Figure 2

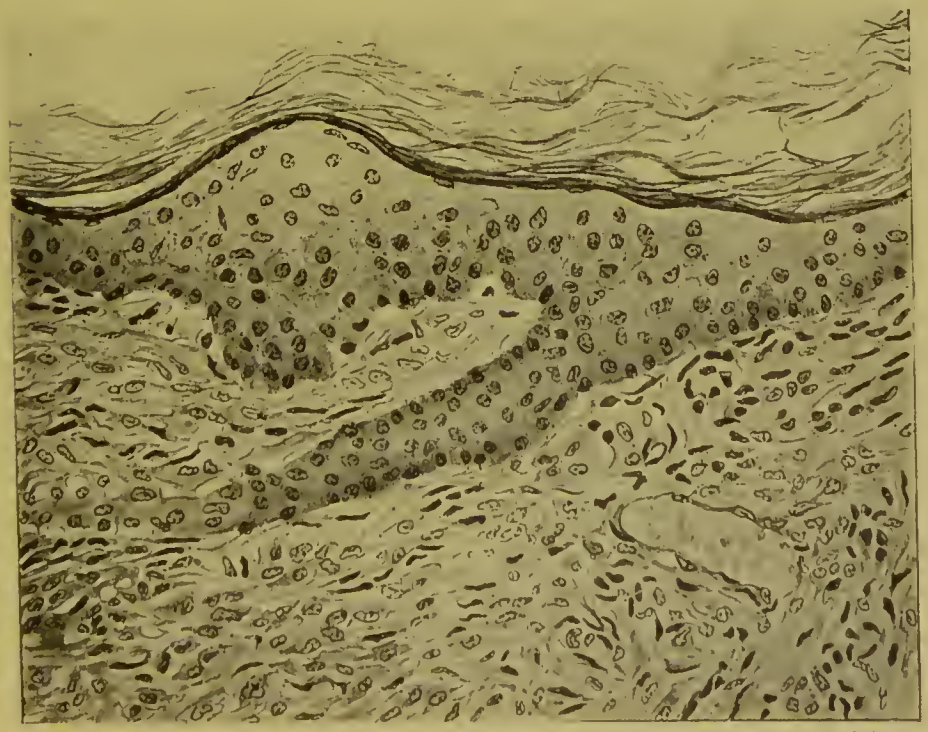


Figure 3

H. Delarue, Editeur

Maladie de Recklinghausen. — Fig. 1 et 2. — Vaisseaux et nerfs situés en plein tissu fibreux, dans le derme (fig. 1) et dans l'hypoderme (fig. 2).

Fig. 3. — Tumeur cutanée d'apparence sarcomateuse.

surtout étudiée en Allemagne; Sternberg[1] rapporte cinq cas de tumeurs de l'acoustique : ce sont, dit-il, des sarcomes ou des glio-fibromes; ils peuvent être sans rapports avec les nerfs.

L'année précédente, von Monakow[2] avait publié une observation remarquable : aux signes généraux des tumeurs cérébrales en général, céphalée, stase papillaire, cécité, s'ajoutaient, comme signes de localisation, des paralysies des nerfs moteurs de l'œil, de la VIIe paire, des douleurs et de l'hyperesthésie du trijumeau droit, de la dysarthrie, enfin, des troubles cérébelleux; l'autopsie révéla une tumeur de l'acoustique. Les observations 2 et 3 de Henneberg et Koch[3] sont encore typiques à cet égard. L'une concerne un homme de vingt-trois ans, qui, à quinze ans, présenta les signes généraux d'une tumeur cérébrale : on constata une paralysie faciale et une hémiatrophie linguale gauches, sans trouble du côté des membres. A l'autopsie, fibromes bilatéraux de l'acoustique, d'autres sont disséminés sur les méninges; les vaisseaux, surtout ceux de la protubérance, présentent la dégénérescence hyaline; il existe une prolifération diffuse névroglique dans l'écorce cérébrale; les auteurs font remarquer cette réaction simultanée de deux tissus aussi différents que la névroglie et le tissu conjonctif des nerfs. La troisième observation concerne une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux gauche comprimant les VIe, VIIe et VIIIe paires. Elle est formée de tissu conjonctif ondulé avec nombreux points aréolaires, et nombreux noyaux ronds et grandes cellules étoilées, enfin, de nombreux vaisseaux et des îlots de substance mal colorable. Cette tumeur comprimait le bulbe et la protubérance. Les auteurs étudient ces tumeurs, surtout au point de vue clinique; l'étiologie est, disent-ils, obscure; l'hérédité manque souvent, contrairement à la neuro-fibromatose; ils invoquent, comme causes, les traumatismes, les lésions de l'oreille moyenne. Anatomiquement, on peut les rencontrer isolées, simples ou doubles, et les confondre avec des sarcomes ou des gliomes, à cause de la difficulté que l'on a parfois à trouver des nerfs à leur intérieur.

Mon élève Cestan a consacré à cette question d'importants travaux. Tout d'abord[4], à l'autopsie d'une malade qui avait fait l'objet d'une de mes leçons cliniques quatre ans auparavant, il trouva deux tumeurs symétriques enserrant la protubérance au niveau de l'auditif; sur les autres paires craniennes, et sur les racines rachidiennes, existaient d'autre tumeurs, embrochées par les nerfs, et allant du volume d'un grain de chènevis à l'état microscopique,

1. Sternberg. *Zeitschr. f. Heilkunde*, t. XXI, 1900.
2. Von Monakow. *Neurol. Centralbl.*, 1899, p. 902.
3. Henneberg et Koch. *Arch. f. Psychiatrie*, 1902, p. 36.
4. Cestan. *Rev. neurol.*, 1900, p. 161.

tandis que les deux principales ont le volume d'un œuf de poule. Enfin, sur certaines racines sacrées, existe une infiltration diffuse, dure, grisâtre, d'aspect fibromateux, sur une longueur de plusieurs centimètres. Dans la moelle, sont une dizaine de tumeurs semblables, dures, du volume d'un grain de plomb, disséminées sur toute la hauteur de la moelle et dans tous les points des deux substances. Toutes ces tumeurs sont constituées par des fibres conjonctives en tourbillons. Cestan se demande s'il n'y a pas, en même temps, prolifération des fibres nerveuses à cause des fines fibres à myéline, en tourbillon, qu'il y a rencontrées. Il rappelle que Schlesinger, en 1898, a réuni dix-huit cas de ces tumeurs, dont Mossé et Cavalié ont rapporté un nouvel exemple au Congrès de Toulouse.

En 1903, il trouvait, à une nouvelle autopsie faite dans mon service, des tumeurs analogues, mais constituées histologiquement par un tissu sarcomateux. Il décrivait ce cas dans un Mémoire de la *Revue de neurologie ;* je vais le résumer brièvement.

Il s'agissait d'une jeune fille de vingt ans. Pas d'antécédents pathologiques héréditaires ou personnels. Début en mai 1897 par de violentes névralgies faciales du côté gauche, accompagnées d'une paralysie faciale à type périphérique et d'une surdité progressive du côté gauche. En 1899, la surdité est complète du côté gauche, et atteint bientôt l'oreille droite. Aggravation progressive; en mars 1901, surdité complète bilatérale; cécité absolue par névrite optique œdémateuse; yeux en position médiane, sans strabisme. Double paralysie faciale périphérique avec D. R. Démarche légèrement titubante. Pas d'atrophie musculaire. Pas de paralysie motrice; réflexes osseux et tendineux normaux. Pas de gros troubles de la sensibilité. Peau ne présentant ni molluscum, ni taches pigmentaires. On porte le diagnostic de fibro-sarcomes multiples, développés sur les nerfs craniens. La malade éprouve quelques élancements douloureux dans les bras et les jambes. Elle meurt rapidement le 15 mars 1901, avec des troubles de la déglutition, de la tachycardie et des vomissements.

A l'autopsie, les organes abdominaux ne présentaient pas d'altérations; pas de tumeur viscérale. Grosse hydropisie ventriculaire. Il existe à la base de l'encéphale plusieurs tumeurs marronnées parfaitement énucléables, dures à la pression, sans infiltration calcaire, de volume variable depuis la grosseur d'un œuf de pigeon, jusqu'à celle d'un grain de chènevis.

Ces tumeurs compriment, enserrent la protubérance, refoulent en arrière les deux lobes du cervelet; elles se sont manifestement développées aux dépens des nerfs craniens, qui disparaissent dans chaque tumeur respective, pour en ressortir ensuite. Les deux tumeurs les plus volumineuses siègent, sur les deux VIIIe paires (voir pl. XXIII, fig. 1), on en constate d'autres, mais beaucoup plus petites, sur les IIIe, IVe, VIIe et X^e paires. En outre, au niveau du lobe orbitaire, on reconnaît une masse dure, située en pleine substance grise et non énucléable.

Au niveau de la moelle, soit immédiatement, soit par des coupes transversales, on

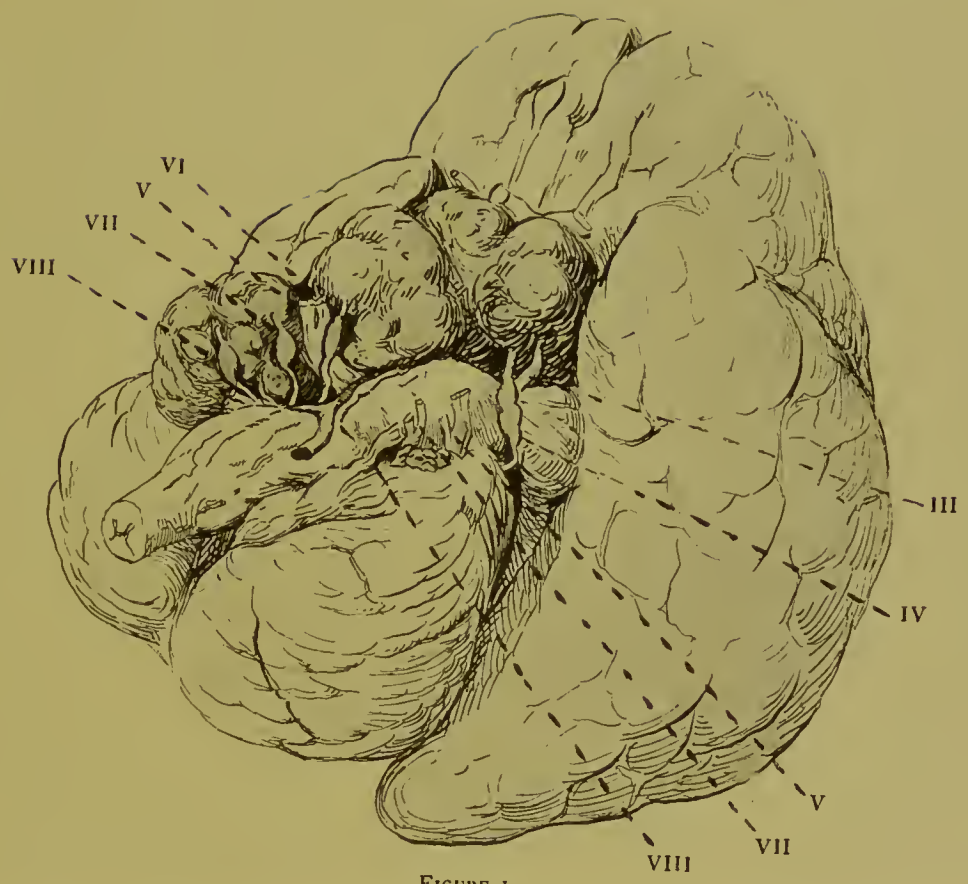


Figure 1

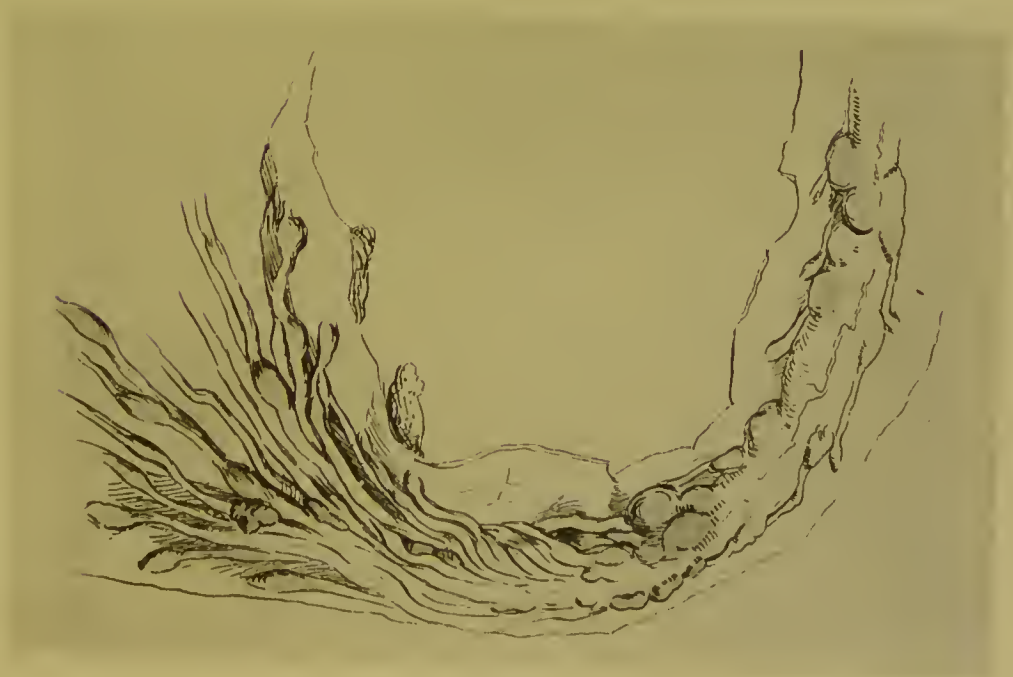


Figure 2

H. Delarue, Editeur

Maladie de Recklinghausen. — Cas de Cestan

Fig. 1. — Nombreuses tumeurs au niveau des nerfs crâniens.
Fig. 2. — Tumeurs de la moëlle et de la queue de cheval.

aperçoit de nombreuses tumeurs, dont la grosseur ne dépasse pas au maximum celle d'un petit pois. Les unes sont intimement unies aux racines rachidiennes antérieures ou postérieures, surtout au niveau de la queue de cheval, ayant par rapport aux racines la même disposition que nous avons signalée pour les nerfs craniens (voir pl. XXIII, fig. 3); les autres sont intramédullaires, arrondies, à contours polycycliques, d'aspect légèrement nacré, atteignant indistinctement la substance grise ou la substance blanche. Une tumeur de la région dorsale est adhérente au sac dural.

Les nerfs périphériques ne présentent pas de tumeurs visibles à l'œil nu, mais le microscope a montré une infiltration sarcomateuse.

L'étude histologique montra à Cestan que les tumeurs étaient du groupe sarcome, et qu'il convenait de considérer ce cas, comme un exemple de la « neurofibrosarcomatose », c'est-à-dire comme une sarcomatose des gaines des nerfs; c'est la forme maligne de la maladie, dont la neuro-fibromatose est la forme bénigne; avec Philippe et Oberthür, au congrès de Toulouse de 1903, il lui assigne une place à côté des autres formes de sarcomes des centres nerveux.

Tout récemment, dans un cas de pseudo-syndrome alterne, l'autopsie a montré l'existence au niveau du système nerveux central de tumeurs excessivement nombreuses et l'examen anatomique, grâce aux nouvelles techniques histologiques (Bielchowsky, Lhermitte), a révélé qu'il s'agissait de fibrogliomatose.

La malade, une jeune fille, Jeanne C..., âgée de dix-neuf ans, était entrée dans mon service en février 1909. Je n'ai sur ses antécédents que des renseignements assez vagues. Elle est née de père inconnu : sa mère, vivante et bien portante, n'habite pas Paris. La malade est sourde et sait à peine lire, il est donc très difficile d'entrer en communication avec elle. J'ai pu cependant savoir que la malade a eu des convulsions vers l'âge de trois ans; à la suite, elle est restée paralysée du côté gauche; vers l'âge de six ans, la face s'est déviée, et la paralysie faciale s'est constituée.

Elle est devenue sourde, il y a un an, à l'âge de dix-huit ans.

Examen, en mars 1909. — Du côté de la face, il existe une *paralysie faciale droite*, à type périphérique, paralysie totale, intéressant également le domaine du facial inférieur et celui du facial supérieur. On observe le signe de Charles Bell. L'examen électrique montre une abolition de la contractilité faradique du nerf facial, portant sur le tronc et sur les branches. Il y a de la D. R. sur le frontal, l'orbiculaire des paupières, les élévateurs de l'aile du nez, l'orbiculaire des lèvres et les muscles du menton.

On observe un certain degré de parésie du muscle droit externe de l'œil droit; l'exploration de cet œil est d'ailleurs rendue difficile, par des lésions de kératite et de conjonctivite associées.

Il n'y a pas d'autre paralysie oculaire. La sensibilité cornéenne est conservée, mais le réflexe cornéen est supprimé à droite.

La sensibilité de la face est normale; il n'y a aucun trouble dans le domaine du tri-

jumeau, aussi bien sensitif que moteur. Les mouvements de la mâchoire se font bien, et la force des muscles masticateurs est normale.

La sensibilité gustative paraît conservée. Enfin la surdité est bilatérale; mais le sens de l'orientation est intact; la malade, placée sur le centrifugeur, reconnaît le sens des mouvements de rotation qu'on lui imprime.

Les membres du côté droit paraissent absolument normaux, toutefois il existe une abolition complète du réflexe achilléen.

A gauche, au contraire, existe une atrophie générale des membres, atrophie portant sur les muscles et les os qui sont notablement plus grêles que du côté opposé. Le développement en longueur est sensiblement normal.

Le pied gauche est en équinisme; il est hypertonique et rappelle dans sa moitié antérieure le pied de Friedreich.

La force musculaire est un peu diminuée dans les divers segments des membres du côté gauche. Cette infériorité s'accuse nettement au dynamomètre qui, placé dans la main gauche, reste à 0 et monte à 10 dans la main droite.

Le réflexe rotulien, normal à droite, est fort à gauche. Les réflexes achilléens sont abolis des deux côtés. Le réflexe plantaire, indifférent à droite, se fait à gauche en extension. Les réflexes abdominaux n'existent pas.

Aux membres supérieurs, les réflexes radiaux et olécraniens sont un peu forts du côté gauche.

La sensibilité est difficile à explorer, à cause de la surdité de la malade. La piqûre semble bien perçue partout; il en est de même du chaud et du froid.

Sur le crâne, seules les fortes vibrations du diapason sont perçues. Sur les membres, les vibrations sont perçues partout et à peu près également, mais toujours faiblement.

Il n'existe ni ataxie, ni asynergie. La ponction lombaire a été négative, il n'existait ni albumine, ni éléments figurés dans le liquide céphalo-rachidien.

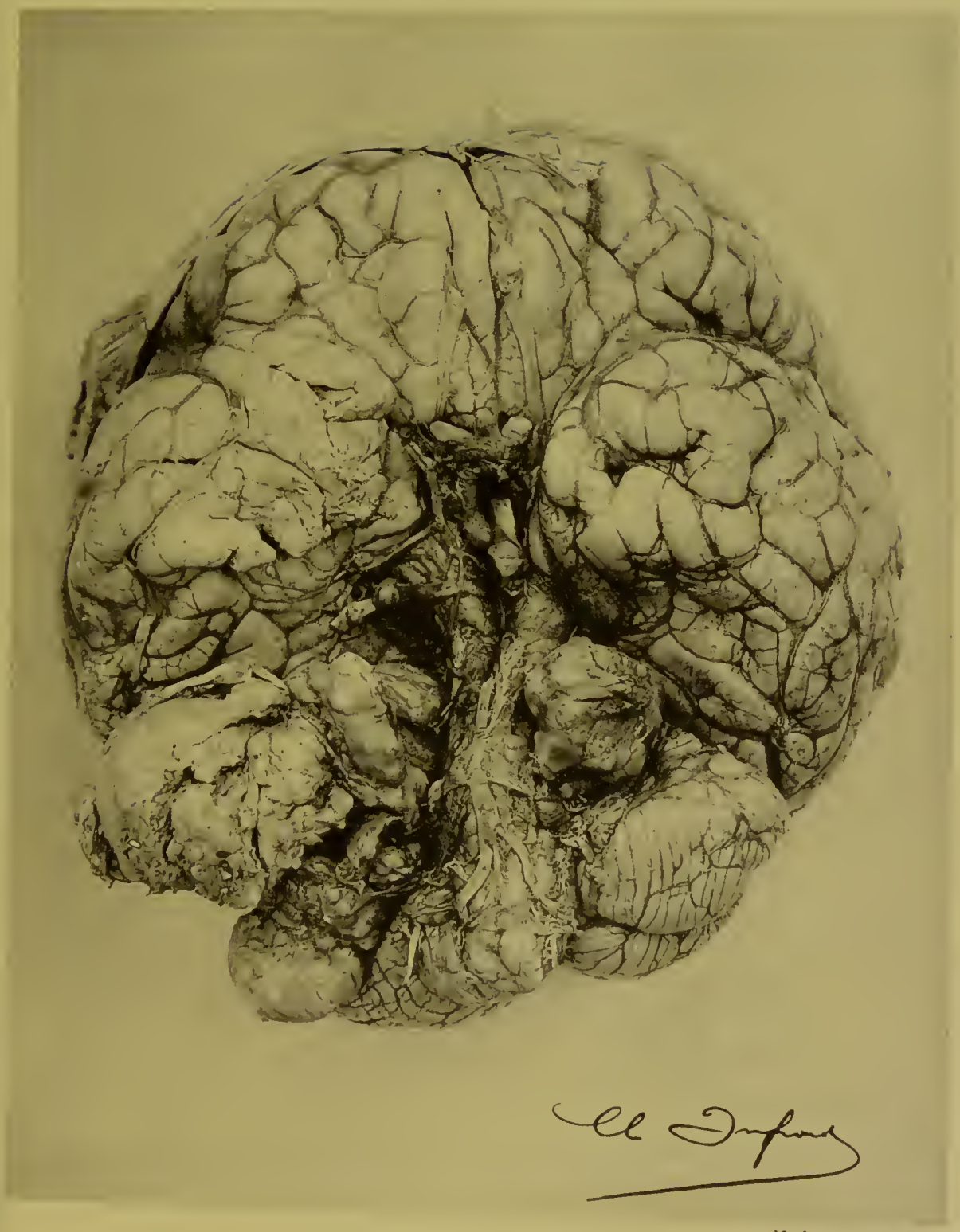
La malade mourut le 30 mars 1909.

L'autopsie montra un cerveau volumineux; examiné par sa face inférieure, on constate qu'il existe de nombreuses tumeurs, surtout de chaque côté du pont de Varole et principalement du côté droit. Elles compriment latéralement et déforment les pédoncules et la protubérance (voir pl. XXIV). Les nerfs moteurs oculaires communs présentent, le gauche à 1 centimètre, le droit à 2 centimètres de son origine apparente, une tumeur grosse comme un petit pois. La pression déterminée par les masses néoplasiques sur le cervelet du côté droit a amené le glissement dans le trou occipital de l'amygdale du cervelet.

La moelle cervicale apparaît extrêmement volumineuse, très œdématiée; elle est infiltrée de nombreuses tumeurs. Des tumeurs du même ordre sont excessivement nombreuses sur toute l'étendue de la dure-mère rachidienne, il en existe aussi beaucoup sur les ganglions, et sur les racines, particulièrement celles de la queue de cheval.

Pas de tumeurs sur les nerfs périphériques; pas de tumeurs ni de taches cutanées.

Sur des coupes de la moelle, on constate qu'en certains points, particulièrement à la région cervicale, la moelle semble transformée en tissu néoplasique.



H. Delarue, Éditeur

Fibrogliomatose. — Nombreuses tumeurs comprimant et déformant les pédoncules et la protubérance et refoulant le cervelet.

Rien de pareil ne s'observe sur les coupes du cerveau, qui, à part les phénomènes de compression, paraît normal.

L'examen histologique pratiqué par mon chef de laboratoire Lhermitte montre que les diverses tumeurs présentent une structure identique. De volumineuses cellules fusiformes s'ordonnent en faisceaux qui se croisent en divers sens, formant ainsi des loges irrégulières de forme et de dimension, dans lesquelles on constate de nombreux éléments cellulaires arrondis avec noyau central.

La tumeur est assez bien isolée du tissu nerveux et, sur certains points, la limite entre le tissu néoplasique et le tissu nerveux est nettement tranchée, mais, en d'autres points, les cellules fusiformes prennent une direction radiée et se confondent avec la trame névroglique ou conjonctive du tissu environnant.

Au sein de la tumeur, on ne constate aucun élément myélinique, ni aucune cellule nerveuse.

Traitées suivant la méthode de Bielchowsky, les coupes laissent apparaître quelques fibres, assez courtes d'ailleurs. Celles-ci, dépourvues de gaine de myéline, sont exclusivement constituées par des cylindraxes souvent variqueux et irréguliers (Lhermitte et Guccione[1]).

A un fort grossissement, le tissu de la tumeur apparaît formé de cellules fusiformes striées longitudinalement, les deux pôles se continuant avec des fibres onduleuses qui se poursuivent assez loin. Les cellules arrondies que l'on trouve dans les mailles formées par l'intrication des cellules fusiformes ne sont autres que des cellules analogues coupées transversalement.

Au niveau de la moelle épinière, les tumeurs compriment le canal épendymaire, mais celui-ci reste aplati, écrasé, sans prolifération cellulaire d'aucune sorte : il y a indépendance complète entre les cellules épendymaires et les cellules de la tumeur.

Lorsqu'on colore les coupes avec la méthode élective de Lhermitte pour la névroglie, on constate que les tumeurs sont traversées par de très nombreuses fibrilles névrogliques, orientées dans divers sens et toujours parallèles à la direction de l'axe longitudinal des cellules fusiformes (pl. XXV). D'autre part, les cellules fusiformes coupées transversalement laissent voir au sein d'un protoplasma non différencié des fibrilles névrogliques extrêmement nettes, sous forme d'un pointillé bleu (pl. XXVI).

Au total, les tumeurs de l'axe encéphalo-médullaire appartiennent au groupe des gliomes métatypiques, c'est-à-dire sont constituées par des cellules névrogliques qui n'ont, à l'état normal, aucun représentant dans le système nerveux.

Les tumeurs qui compriment de chaque côté le pont de Varole (tumeurs de l'acoustique) sont constituées par les mêmes éléments ; mais entre ceux-ci se développe une trame de faisceaux conjonctifs qui fait défaut dans les nodules néoplasiques des centres nerveux.

Il s'agit donc ici non de gliomes purs, mais de tumeurs mixtes, dans lesquelles

1. Lhermitte et Guccione, Persistance des cylindraxes dans les tumeurs du système nerveux. (*Soc. de biologie*, juillet 1909.)

s'associent un processus de néoformation conjonctive et un processus de néoformation névroglique. L'épithète de gliofibromes caractérise parfaitement ces tumeurs.

Donc, les recherches entreprises par Lhermitte et Guccione, au moyen de colorations électives, pour les cylindraxes (méthode de Bielchowsky) et pour les éléments névrogliques (méthode de Lhermitte) ont amené ces auteurs à une conclusion très sensiblement différente de celle de Cestan : la dénomination de neurofibro-sarcomatose ne saurait, d'après eux, s'appliquer aux faits de cet ordre ; « il ne s'agit pas de sarcomatose, mais de fibro-gliomatose disséminée, dont le point de départ doit être cherché au niveau de certains nerfs craniens, de l'acoustique en particulier[1] ».

En 1903, également j'ai consacré une leçon[2] à la neuro-fibro-sarcomatose; voici en peu de mots, l'observation de la malade :

Une jeune fille de dix-huit ans, jusque-là en parfaite santé, ressentit, en août 1900, une céphalée violente, continue. En novembre, s'y ajoutèrent des vomissements bilieux incoercibles et des crises nerveuses avec perte de connaissance.

En janvier 1901, la fréquence et l'intensité des vomissements diminuèrent, l'état général s'améliora même dans une certaine mesure, mais la vue s'affaiblit peu à peu. A cette époque, la malade aurait eu un strabisme interne de l'œil droit avec diplopie.

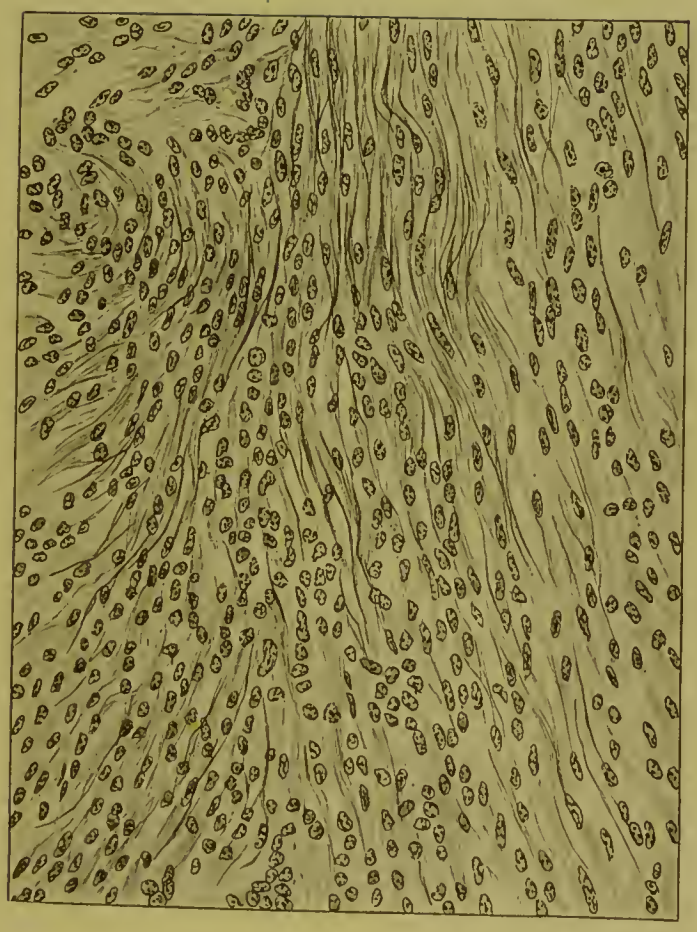
L'amblyopie s'exagéra peu à peu; en décembre 1902, apparut une surdité bilatérale plus prononcée cependant à droite.

Lorsque j'observai la malade, elle présentait un affaiblissement général, une asthénie rendant impossible l'étude de la fonction de la marche et de l'équilibre. La force segmentaire était légèrement diminuée; les réflexes tendineux étaient exagérés avec trépidation spinale du pied et réflexe cutané plantaire en extension du côté droit.

Cependant, il ne paraissait pas y avoir de troubles sensitifs, ni de troubles moteurs sous la forme localisée de monoplégie, d'hémiplégie, de paraplégie. Les sphincters fonctionnaient normalement; on ne constatait pas d'atrophie musculaire. Ainsi, à l'exception du signe de Kernig assez manifeste, les troubles du côté des membres étaient peu accentués.

Mais il existait des signes positifs de la plus haute importance : une cécité absolue relevant d'une névrite optique œdémateuse parvenue à la phase d'atrophie; une surdité bilatérale paraissant bien de cause interne, ainsi qu'il résultait de l'examen de l'oreille et de la recherche du vertige galvanique qui avait conservé sa formule normale. Il convenait de signaler en outre des crises convulsives épileptiformes généralisées avec morsure de la langue et stertor et des modifications du caractère, devenu violent, emporté, irascible. Les yeux étaient animés de secousses nystagmiformes, mais on ne constatait ni strabisme permanent, ni paralysie faciale périphérique.

1. Lhermitte et Guccione, *loc. cit.*, p. 326.
2. *Semaine médicale*, 26 août 1903.



H. Delarue, Editeur

Coupe longitudinale d'une tumeur intra-médullaire. — On voit les noyaux névrogliques ordonnés en séries et séparés par de nombreuses fibrilles névrogliques (méthode de Lhermitte).

Le cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien se montra négatif; l'état général était demeuré excellent.

Pour expliquer cet ensemble symptomatique je pensai à une lésion de la protubérance au voisinage du cervelet, l'asthénie et les secousses nystagmiformes reconnaissant pour cause la lésion des pédoncules cérébelleux, la surdité bilatérale celle des nerfs auditifs, la diplopie celle des nerfs oculaires. En me fondant sur ce fait que chez cette jeune fille les deux nerfs auditifs étaient complètement altérés et que dans l'hypothèse d'une tumeur intra-protubérantielle il faudrait supposer l'existence d'une volumineuse tumeur occupant la calotte, tumeur qui se traduirait par des troubles sensitivo-moteurs prononcés du côté des membres par lésion de la voie sensitive et de la voie pyramidale, et que ces troubles faisaient complètement défaut, je concluais à une tumeur de la base, englobant les nerfs craniens dès leur origine et comprimant le cervelet, probablement à une neuro-fibromatose, analogue au cas anatomo-clinique que je viens de résumer plus haut.

Je n'ai malheureusement pas pu suivre la malade, et le contrôle anatomique manque, je crois néanmoins pouvoir affirmer le diagnostic étant donnée la similitude du tableau clinique avec celui publié par mon élève Cestan.

Enfin, en 1904, j'ai observé avec Huet et Alquier[1] un fait probablement unique, que je vais relater avec quelques détails, une paralysie faciale périphérique durant depuis quatorze ans, et due à un fibro-sarcome englobant le nerf à sa sortie du bulbe.

Observation clinique. — La malade, hospitalisée à la Salpêtrière, était âgée de soixante-quatorze ans, lors du premier examen. Jusqu'à soixante ans, elle avait toujours joui d'une bonne santé : en particulier pas de syphilis. Elle avait eu dix-huit enfants, dont six encore actuellement vivants.

Depuis l'âge de soixante ans, bronchites fréquentes. A l'âge de soixante-six ans, à la suite d'une bronchite ayant duré environ trois mois, elle s'aperçut d'une paralysie faciale gauche, survenue sans cause apparente. Peu après, survint une ophtalmie de l'œil gauche, qui fut traitée aux Quinze-Vingts par la suture des paupières.

Lors du premier examen, on constate une paralysie faciale gauche atteignant aussi bien le facial supérieur que l'inférieur, paralysie très prononcée, flasque (pl. XXVII, fig. 1). L'excitabilité faradique des nerfs et des muscles paraît abolie. L'excitabilité galvanique des muscles est fortement diminuée et présente des modifications qualitatives indiquant nettement la réaction de généreescence. La malade dit, en outre, que ses lèvres lui semblent comme enflées : elle éprouve la sensation que ses lèvres lui « remontent jusque sous le nez. » Cette sensation, purement subjective, est surtout nette le matin, au réveil; elle diminue dans la journée.

La sensibilité au tact et à la piqûre paraît conservée dans la moitié gauche de la figure, et semble la même qu'à droite.

1. *Arch. de neur.*, 1904.

Deux ans après, la malade se plaignait de douleurs névralgiques au-dessous de l'œil sur la joue gauche, et le long de l'arcade alvéolaire supérieure, où il ne reste plus de dents, depuis longtemps. La paralysie est demeurée stationnaire, tant au point de vue esthétique, qu'à celui des réactions électriques.

Les symptômes n'ont subi aucune modification notable depuis l'âge de soixante-quatorze ans, jusqu'à celui de soixante-dix-neuf ans. La malade succomba à cette époque, au cours d'une épidémie de grippe. Pendant cinq ans, la paralysie faciale était demeurée le seul symptôme, sans que rien ne vienne attirer l'attention du côté des membres, ou des nerfs bulbaires.

Autopsie. — La mort semble due à une broncho-pneumonie.

Sur le côté gauche du bulbe, entre lui et le cervelet, on trouve (pl. XXVII, fig. 2) une tumeur du volume d'une petite noix, de forme irrégulièrement sphérique, présentant de nombreuses bosselures inégales. Sa coloration est d'un blanc rosé avec points hémorragiques comme celle d'un sarcome, mais la consistance est plus dure, c'est celle d'un fibrome.

Cette tumeur est située entre le cervelet auquel elle adhère et le bulbe qu'elle refoule vers la droite mais avec lequel elle n'a que des rapports de contiguïté; sa limite supérieure est un peu au-dessus du sillon bulbo-protubérantiel. Son extrémité inférieure légèrement effilée affleure le bas de l'olive bulbaire. Les racines de l'hypoglosse passent au-devant de la tumeur, dont elles restent indépendantes; le nerf est seulement légèrement refoulé en avant et en dedans. La pyramide gauche n'est pas en contact avec la tumeur. En soulevant celle-ci, on voit qu'elle marque son empreinte sous forme d'un léger sillon sur la partie postérieure de l'olive et le bord inférieur de la protubérance : les nerfs (VIII, IX et X) sont refoulés en arrière, mais nettement indépendants du néoplasme. Au contraire, le facial traverse la tumeur, à l'union de son tiers postérieur avec les deux tiers antérieurs : l'entrée du nerf se fait au fond d'une petite dépression en entonnoir; à sa sortie, il est accompagné sur un trajet de 2 millimètres par un petit prolongement de la tumeur.

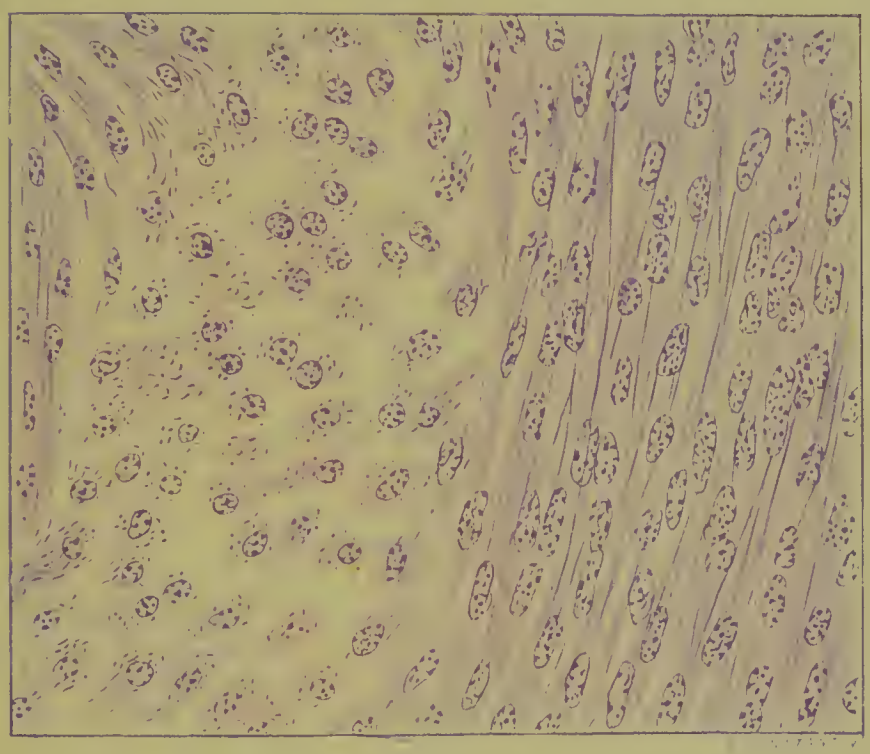
En somme, tumeur d'apparence fibro-sarcomateuse adhérente au cervelet et comme embrochée par le facial.

Pas d'autre altération appréciable à l'œil nu des centres nerveux, sauf, à la partie postérieure de la moelle dorso-lombaire, de nombreuses plaques ossiformes développées dans l'épaisseur des méninges molles et que l'examen miscroscopique montra constituées, comme le tissu osseux véritable, par des lames de substance ayant les caractères de la substance osseuse, contenant des ostéoblastes et circonscrivant des cavités renfermant une véritable moelle osseuse. Seule, l'infiltration calcaire faisait défaut, les plaques les plus volumineuses offrant la consistance de l'os décalcifié et se laissant aisément débiter en coupes sans préparation spéciale.

Tous les peauciers de la face, soigneusement disséqués, sont notablement atrophiés à gauche par comparaison avec ceux du côté droit.

Examen histologique. — 1° La *tumeur* (fixation par le formol à 10 p. 100, coloration au picro-carmin ou à l'hématéine-éosine) est bien un fibrosarcome. Sa masse prin-

550/1



Coupe d'une tumeur intramédullaire; à droite, faisceaux coupés longitudinalement; à gauche, faisceaux sectionnés transversalement : le protoplasma est coloré en rose, les fibrilles névrogliques en bleu; dans les cellules coupées transversalement on voit nettement la situation intracellulaire des fibrilles (méthode de Lhermitte avec surcoloration au xylol-éosiné).

cipale est constituée par des faisceaux fibreux, épais, serrés les uns contre les autres avec, dans les interstices, des cellules polymorphes. Pas de fibres élastiques nettes. Les faisceaux fibreux sont tantôt disposés parallèlement les uns aux autres, ailleurs, tourbillonnent autour de vaisseaux sanguins dont les parois sont fibreuses, épaissies. Mais par places, et surtout à la périphérie, on voit des points constitués presque exclusivement par des cellules analogues à celles du sarcome vrai (pl. XXVII, fig. 3); les faisceaux ont une paroi formée d'éléments jeunes, fusiformes ou même presque arrondis. Il s'agit donc bien d'un fibro-sarcome, se rapprochant par son ensemble du fibrome plus que du sarcome. Les points d'apparence hémorragique correspondent à des vaisseaux volumineux, gorgés de sang, plutôt qu'à des hémorragies véritables.

A sa périphérie, la tumeur est entourée d'une coque fibreuse disposée en lamelles concentriques. Cette coque adhère en beaucoup de points avec la pie-mère du cervelet.

La partie voisine du lobe cérébelleux gauche est comprimée par le néoplasme, qui s'y creuse une gouttière, aux dépens des circonvolutions sous-jacentes, qui sont aplaties, atrophiées, ou même complètement détruites.

2° Le *facial* a été étudié sur les trois points suivants de son trajet.

a) A sa sortie du bulbe, il s'enfonce presque immédiatement dans le néoplasme; sa gaine se confond avec le tissu fibreux ambiant et cesse d'être perceptible; les faisceaux nerveux sont dissociés par le tissu fibreux; les fibres s'atrophient très vite et cessent d'être perceptibles, les gaines de myéline étant de plus en plus réduites d'épaisseur à mesure qu'on s'approche du centre de la tumeur. Cependant, il ne semble pas que les cylindraxes soient interrompus; on les distingue nettement, aussi loin qu'on peut suivre les fibres nerveuses.

En plein centre de la tumeur, un seul des faisceaux du nerf facial est encore nettement différencié. Il est formé de fibres d'apparence presque intactes et entouré d'une gaine lamelleuse très épaisse. L'aspect est celui d'un nerf atteint de neuro-fibromatose tel qu'on le trouve figuré dans les ouvrages classiques.

b) Le tronc du facial, après sa traversée parotidienne, présente une atrophie considérable de ses faisceaux, qui, sur une coupe transversale, sont moitié moins volumineux que ceux du facial droit. La gaine du nerf, les gaines périfasciculaires et le tissu interstitiel sont très épaissis, sclérosés. Mais les fibres nerveuses ne sont pas détruites, leur cylindraxe est net; leur gaine de myéline, simplement atrophiée, ne présente, au Marchi, que des altérations peu considérables.

c) La branche temporale du facial présente une atrophie notable des faisceaux de fibres nerveuses, avec sclérose bien moins considérable que le tronc de ce nerf.

3° Les *ganglions de Gasser*, des deux côtés, renferment un certain nombre de cellules atteintes de chromatolyse surtout périphérique; quelques-unes sont pigmentées; parfois la chromatine est à l'état diffus. On peut seulement dire que ces lésions sont nettement plus accusées à gauche qu'à droite.

4° Les *peauciers de la face* (orbiculaire des paupières, grand zygomatique, orbiculaire des lèvres, muscles du menton) sont très atrophiés à gauche, par comparaison avec ceux du côté droit : il s'agit d'atrophie simple sans sclérose.

5° Le *bulbe* ne présente d'autre altération que les suivantes : dans le noyau du facial

gauche, atrophie simple de nombreuses cellules, quelques-unes ayant conservé leur aspect normal. Dans le noyau de la VIe paire gauche, même atrophie de nombreuses cellules, la partie ventrale et externe du noyau étant seule complètement respectée.

Nous n'avons constaté aucune lésion dégénérative, ni des fibres motrices, ni des fibres sensitives, dans la protubérance ou la moelle.

Enfin, les VIIIe, IXe et X^e paires du côté gauche présentaient un aspect à peu près normal, c'est à peine si les tissus ambiants étaient un peu plus denses que normalement, les fibres nerveuses semblaient indemnes d'altérations notables, après l'action du picro-carmin ou de la méthode de Marchi.

En résumé, la paralysie du facial gauche, survenue à l'âge de soixante-six ans, treize ans avant la mort, était rapidement devenue complète. Les constatations anatomiques permettent de rapporter cette paralysie à l'existence d'un fibro-sarcome englobant et comprimant le nerf à sa sortie du bulbe, refoulant simplement l'hypoglosse en avant, les nerfs VIIIe, IXe et X^e en arrière, sans les comprimer, et repoussant le bulbe vers la droite sans déterminer aucune lésion dégénérative des fibres motrices ou sensitives, ce qui explique l'absence de tout signe bulbaire, et l'impossibilité, dans ce cas, de diagnostiquer pendant la vie la véritable nature de la paralysie.

Je ne reviendrai pas sur le diagnostic anatomique, qui ne me semble pas douteux ; il s'agit évidemment d'un fibro-sarcome conjonctif, se rapprochant dans son ensemble du fibrome plus que du sarcome. Mais il importe de préciser l'origine de ce néoplasme.

En décrivant les résultats de l'autopsie, j'ai dit que la tumeur ne présentait d'adhérences qu'en deux points : au niveau du cervelet et du facial qui la traversait de part en part; partout ailleurs elle était absolument libre, ne contractant avec des tissus voisins que des rapports de contiguïté. Le point de départ ne saurait se trouver par conséquent qu'au niveau des deux points où il existait des adhérences : le cervelet et le facial.

Or, il ne s'agit certainement pas d'un fibro-sarcome né aux dépens du cervelet : la tumeur est non un gliome, mais bien un fibro-sarcome conjonctif, nettement délimité d'avec le tissu nerveux du cervelet qui est simplement atrophié et détruit par compression ; elle ne provient pas davantage des méninges cérébelleuses qui, comme le montre la figure 3, ne font qu'adhérer au niveau des points les plus comprimés à la coque entourant la tumeur, mais ont conservé nettement, presque partout, leur individualité.

Tout autres sont les connexions du néoplasme et du facial. Immédiatement après que ce dernier a pénétré dans la tumeur, sa gaine cesse d'être perceptible ; elle semble se confondre avec le tissu constituant la tumeur, les faisceaux nerveux sont dissociés et comme étouffés par le tissu fibreux ; un faisceau

Figure 1

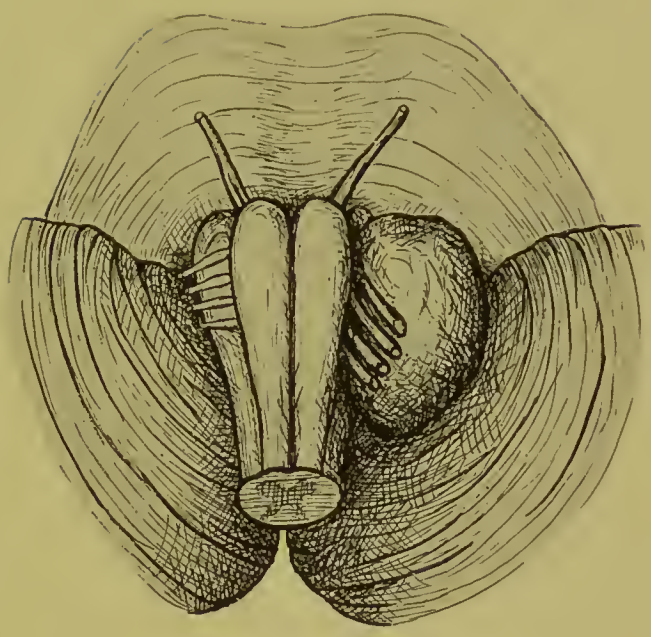


Figure 2

H. Delarue, Editeur

Figure 3

Fibrosarcome englobant le nerf facial, ayant amené une paralysie faciale périphérique.

nerveux, demeuré visible au centre de la tumeur, présente l'aspect typique d'une coupe d'un nerf atteint de neuro-fibromatose. Il semble donc logique d'admettre que *le fibro sarcome est né aux dépens de la gaine du facial à sa sortie du bulbe.*

Ce fait semble bien être un neurofibrosarcome unique, que l'on peut rapprocher de la forme multiple de « neurofibrosarcomatose », décrite par Cestan. Notons que, malgré l'aspect sarcomateux de la tumeur avec vaisseaux embryonnaires, la paralysie faciale qui en était le seul signe clinique était restée absolument stationnaire depuis quatorze ans. J'ai déjà fait cette remarque à propos des lésions semblables que j'ai décrites dans la peau : l'aspect sarcomateux dans les tumeurs circonscrites des nerfs comme dans celle de la peau, n'est pas toujours un signe de malignité, et ne correspond pas toujours à une évolution rapide.

Les faits que je viens de citer montrent que des neuro-fibromes, ou fibro-sarcomes peuvent exister sur les nerfs à leur émergence, ou dans le névraxe, sans tumeurs cutanées; cette affection peut rester distincte de la maladie de Recklinghausen, mais, dans une série de cas que je vais maintenant passer en revue, les deux affections peuvent coexister.

IV. — Formes mixtes, constituées par la coexistence des tumeurs cutanées et nerveuses

Deux variétés sont à distinguer, suivant qu'il y a des symptômes et des localisations nerveuses du côté des centres nerveux ou des nerfs périphériques.

1° *Les tumeurs cutanées peuvent coexister avec des neurofibromes des nerfs périphériques.*

La localisation nerveuse peut rester absolument latente; je n'en veux pour preuve que le fait suivant : en 1896, P. Marie[1] présentait à la Société médicale des hôpitaux un malade atteint de taches pigmentaires très abondantes, disséminées partout, sauf aux paumes des mains, et aux plantes des pieds, portant, en outre, quelques petits nœvi vasculaires. Enfin, il y avait de nombreuses petites tumeurs intra et sous-dermiques, dont l'une, enlevée par biopsie, était dépourvue d'éléments nerveux. Or, à l'autopsie de ce malade, Branca[2] trouvait sur les bords d'une ulcération tuberculeuse de l'intestin des lésions de neurofibromatose, développées au dépens des nerfs de l'intestin. Il y avait, en outre, une néphrite chronique, la congestion des capsules surrénales, la dégénérescence graisseuse du foie.

1. P. Marie. *Soc. méd. hôp.* Séance du 21 février.
2. Branca. *Soc. de biol.*, 1896.

Dans l'autopsie de Laignel-Lavastine et Le Roy[1], une femme de vingt-quatre ans avait, outre une neurofibromatose généralisée, des renflements ovoïdes sur le trajet des nerfs médian, cubital, brachial cutané interne, sciatique; les centres nerveux étaient absolument intacts. Enfin, Bourcy et Laignel-Lavastine avaient, l'année précédente, trouvé à une autopsie des neurofibromes que rien ne faisait prévoir sur quelques branches des plexus brachial et cervical droits : l'estomac présentait des fibromes et neurofibromes du plexus d'Auerbach, le corps thyroïde était atteint d'un goitre; dans les capsules surrénales, lésions peu importantes.

Parfois, les fibromes des nerfs attirent l'attention par d'importants troubles nerveux : Taylor et Spiller[2] furent amenés à réséquer le nerf plantaire interne chez une femme de vingt-sept ans pour des douleurs violentes causées par un fibrome de ce nerf : la malade était atteinte de maladie de Recklinghausen. Chez une fillette de neuf ans, atteinte de neurofibromatose, Beevor[3] observa, de même, la paralysie du plexus brachial.

Thomas[4], dans un cas de neurofibromatose, a observé la paralysie, avec atrophie musculaire du bras et de la jambe.

Dans le cas de Péan[5], célèbre à cause de la rapide restauration des fonctions après l'opération, l'accroissement rapide des tumeurs et des douleurs intolérables avaient nécessité la résection de 25 à 30 centimètres des nerfs médian et cubital : les fonctions étaient en grande partie rétablies au bout de quelques semaines. Dix mois après, il n'y avait pas de récidive, et les neurofibromes existant à l'avant-bras et à la région claviculaire s'étaient atrophiés.

Les névromes plexiformes passent difficilement inaperçus; tantôt ils attirent l'attention par leur volume et leur situation, tantôt, lorsqu'ils sont profonds, par les troubles qu'ils déterminent. Jaboulay[6] en opère un, situé sur le front et pendant devant l'œil, chez un jeune homme atteint de maladie de Recklinghausen : dans le cas de Vézely[7], il s'agissait d'une névromatose généralisée à tous les nerfs cérébraux et spinaux, caractérisée par des gonflements piriformes multiples, échelonnés sur le trajet des nerfs, mais n'ayant déterminé aucun trouble nerveux sérieux.

Au contraire, la malade de V. Bungner[8], une femme âgée de trente-six ans,

1. Laignel-Lavastine et Le Roy. *Soc. méd. hôp.*, 1906.
2. Taylor et Spiller. *The J. of nerv. a. ment. dis.*, 1903.
3. Beevor. *Brit. méd. journ.*, t. I, p. 273.
4. Thomas. *J. Hopk hosp., bull.*, 1903, p. 204.
5. Péan. *Acad. de Méd.*, 19 janvier 1897.
6. Jaboulay. *Gaz. des hôp.*, 1906, p. 1155.
7. Vézely. *Cliniq. de Saint-Pétersbourg*, 5 juillet 1897.
8. V. Bungner. *Congr. allemand de chir.*, 1897.

souffrait de violentes douleurs, qui amenèrent l'extirpation d'un névrome diffus du crural; elles se portèrent alors à la jambe, la malade subit ensuite une arthrotomie du genou. A l'autopsie, l'auteur trouva des névromes échelonnés sur tous les nerfs, depuis leur émergence du canal rachidien jusqu'à la périphérie. Schlange, à cette occasion, cite un fait semblable qui lui est personnel, et où la mort fut causée par un sarcome du poumon, et Garré rappelle que, d'après Bruns, la terminaison par sarcome s'observe dans un douzième des cas de névromes.

Ce qui a surtout frappé Simon et Hoche[1], à l'autopsie qu'ils ont faite, c'est la prédominance des neurofibromes sur le nerf sympathique, à tel point qu'ils se demandent si l'altération du sympathique n'est pas primitive; les nerfs périphériques sont le siège de neurofibromes multiples, dont les plus gros ont le volume d'une noix; les ganglions rachidiens sont atteints, les racines respectées.

Citons, pour en finir avec cette variété, le cas bien connu de Marie et Couvelaire[2]. A cinquante-sept ans, un homme fut pris brusquement d'une éruption de taches pigmentaires et de tumeurs cutanées et sous-cutanées, et succomba aux progrès de la cachexie, développée sous l'influence de cette maladie. A l'autopsie, tumeurs localisées à la tête, au tronc, aux membres supérieurs; le sternum est plié en Z, les côtes déformées comme dans l'ostéomalacie. Il y avait de l'atrophie musculaire très prononcée, mais irrégulièrement répartie; les gros troncs nerveux et les filets cutanés présentent des renflements fusiformes, constitués par du tissu fibreux encapsulé dans la gaine lamelleuse des nerfs, avec des fibres nerveuses à caractères normaux. L'estomac et l'intestin étaient le siège de tumeurs analogues, du volume d'une noisette, situées dans la couche musculaire, et laissant intacts les éléments voisins. Sur la peau existaient de petits fibromes développés aux dépens des nerfs et d'autres blocs de tissu fibreux encapsulé, au milieu desquels se trouvaient des culs-de-sac glandulaires normaux; enfin, par places, on observait une fibromatose diffuse, sans connexion avec les nerfs. Les méninges spinales étaient épaissies.

2° *Lorsqu'aux tumeurs cutanées s'ajoutent des troubles cérébro-spinaux, se pose la question des localisations centrales de la neurofibromatose.*

Lion et Gasne[3], présentant à la Société médicale des hôpitaux une femme atteinte de maladie de Recklinghausen avec paraplégie spasmodique, remarquent qu'il ne faut pas trop se hâter, en pareil cas, de diagnostiquer une loca-

1. Simon et Hoche. *Soc. de biol.*, 1905.
2. Marie et Couvelaire. *Soc. méd. hôp.*, 1899, et *Iconographie de la Salpêtrière*, 1900, p. 26.
3. Lion et Gasne. *Soc. méd. hôp.*, 1904, p. 5.

lisation centrale. « Chez un malade de Launois et Variot, disent-ils, des accidents semblables ont rétrocédé après l'ablation des tumeurs, et peuvent fort bien être de nature fonctionnelle. »

Dans une série de travaux, Roux[1] énumère, à côté des troubles par néoplasie centrale, ceux qui sont dus à la dégénérescence; ce sont : la lenteur et lourdeur des mouvements, parfois des vertiges, des attaques épileptiformes, l'embarras de la parole, des crampes, élancements douloureux, arthralgies, paresthésies vagues et fugaces, troubles psychiques, débilité mentale, contentement de soi, pudeur exagérée, passivité. Il donne les observations suivantes :

1° Fillette de douze ans et demi : tumeurs cutanées sans tumeurs des nerfs, nœvi, stigmates de dégénérescence, débilité mentale; depuis deux ans, mouvements convulsifs toujours localisés à gauche, hémiplégie gauche avec arrêt de développement, amblyopie de l'œil gauche, refroidissement et cyanose de tout le côté gauche; à la région occipitale droite, existe une saillie cranienne correspondant au pôle occipital. S'agit-il d'une localisation cérébrale?

2° Autopsie d'un homme de cinquante-sept ans, ayant eu des signes de compression médullaire : neurofibromes multiples des racines, surtout de la queue de cheval.

D'autre part, les tumeurs du névraxe peuvent demeurer latentes. Trombetta[2], à l'autopsie d'un malade atteint de maladie de Recklinghausen avec névrome fibreux de la jambe, découvre, sur le cervelet et le chiasma optique, de petites tumeurs. Lombardo et Pellegrini[3] ont, de même, trouvé un semis de petites tumeurs sur le cervelet, et l'augmentation diffuse de volume du chiasma.

Ces cas latents ont, au point de vue nosologique, une grande importance : ils montrent avec quelle prudence il faut accepter les formes incomplètes, à moins d'investigations anatomiques minutieuses.

Les quelques exemples suivants montreront les principaux aspects cliniques :

D'ordinaire, les choses se passent comme chez le premier malade de Henneberg et Koch[4] : Homme de dix-sept ans. En octobre 1899, maladresse des membres supérieurs, troubles de la parole et de la déglutition. Un mois après, nystagmus, dysarthrie, incoordination, surtout à gauche, ataxie cérébelleuse, sans troubles de la sensibilité et des réflexes, puis attaques vertigineuses, vomissements et démence. En février 1899, névrite optique gauche, parésies des deux VIes paires, et de la VIIe gauche, diminution de l'ouïe. En

1. Roux, *Soc. des sc. méd. de Saint-Étienne* et *Rev. neurol.*, 15 avril 1907.
2. Trombetta, *Riforma med.*, 1900, p. 146.
3. *Loc. cit.*
4. *Loc. cit.*

décembre, la parole devient incompréhensible. En janvier 1900, la marche et la station debout sont impossibles et s'accompagnent de chutes à gauche; en mars, surdité complète; en mai, ptosis à droite; en novembre 1901, mort par accès de suffocation. A l'autopsie : neurofibromes multiples de la peau et des nerfs périphériques sur les racines VIIe c. et IVe l. ; nombreux neurofibromes intra-rachidiens, en partie symétriques, des racines antérieures et postérieures, tumeur du volume d'un gros œuf dans l'angle ponto-cérébelleux gauche à laquelle adhèrent les VIIe et VIIIe paires, déformant la protubérance, le bulbe, le cervelet et ses pédoncules : nombreuses tumeurs du pneumogastrique et du grand sympathique, névrome plexiforme des récurrents, petits fibromes de la moelle cervicale, légère sclérose des cordons postérieurs et latéraux et de l'écorce cérébrale.

Notons, en passant, que chez deux malades présentant une symptomatologie de même ordre, l'intervention chirurgicale fut suivie de mort en moins de quarante-huit heures [1].

Dans un cas de Plehn [2], les signes généraux des tumeurs cérébrales existaient seuls, le diagnostic porté fut celui de syphilis; l'autopsie montra une neuro-fibromatose de tout le système nerveux cérébrospinal et de ses méninges, des ganglions rachidiens et des nerfs périphériques; d'autres sur la peau.

Bartel [3], relate deux cas : l'un, avec tumeurs multiples des centres cérébrospinaux, l'autre, avec tumeurs des racines et des nerfs périphériques.

Les troubles centraux peuvent se localiser à la moelle et à ses racines : tel le fait de Fraenkel et Hunt [4], où une paraplégie spasmodique des quatre membres était due à une tumeur subdurale comprimant les VIIe et VIIIe c. et Ire dors. ; il y avait, en outre, des renflements fusiformes des racines antérieures et postérieures, des nodules du pneumogastrique gauche, des névromes plexiformes des plexus cervicaux et lombaires, et de la paroi abdominale, des neurofibromes de divers nerfs périphériques.

La malade de Preble et Hektoen [5] avait les signes d'une myélite par compression : à l'autopsie, la cause était une tumeur de la IVe racine dorsale droite. Dans le cas de Mader [6], des névromes radiculaires avaient, de même, simulé une myélite, alors que le névraxe était intact.

Plus curieux encore est le fait de Zinna [7] : les signes cliniques étaient ceux

1. Fraenkel et Hunt. *Ann. of surg.*, 1904.
2. Plehn. *Soc. med. int. de Berlin*, 4 juillet 1904.
3. Bartel. *Zeits. f. Heilkunde*, 1906, t. XXVI.
4. Fraenkel et Hunt. *Med. record*, t. LXIII, p. 925.
5. Preble et Hektoen. *Amer. j. of the med. sc.*, 1901.
6. Mader. *Zeits. f. Heilk.*, 1900.
7. Zinna. *Giorn. dell. ass. dei med. e natural.*, 8. Naples an. 7 p. 5.

d'une sclérose latérale amyotrophique; les racines étaient le siège de nombreux neurofibromes, sur toute la hauteur de la moelle; l'un, du volume d'un œuf de poule, pénétrait par le trou occipital, comprimant la moelle. Enfin, l'envahissement des ganglions spinaux ne s'accompagnait d'aucun trouble de la sensibilité.

En clinique, on rencontre parfois des faits semblant être de même ordre, mais dont l'interprétation est loin d'être toujours facile.

Haushalter[1] observe, chez un sujet porteur de fibromes cutanés, une paraplégie spasmodique, avec trouble des sensibilités tactiles et à la douleur; il existait, en même temps, une déformation marquée du thorax.

Dans le cas de Brault et Taulon[2], la marche est celle d'un hémiplégique et a les caractères cérébelleux, avec surdité complète et signe de Babinski; à droite, un névrome plexiforme comprimant le radial fut reconnu être de nature conjonctive.

L'observation si intéressante de Pastine[3] mentionne des névralgies multiples par neurofibromes des nerfs, et, comme signes centraux, une paralysie unilatérale du facial, de l'hypoglosse, de l'accessoire de Willis, du vague et du glosso-pharyngien.

Avec Simon[4], nous retrouvons une paraplégie spasmodique, avec dissociation de la sensibilité, incontinence des urines, et atrophie musculaire. La biopsie d'une tumeur cutanée montra qu'elle était constituée par un fibrome, probablement né aux dépens des vaisseaux sanguins.

Même paraplégie spasmodique, avec abolition de toutes les sensibilités, incontinence des sphincters, dans le cas de Spillmann et Étienne[5].

Le malade de Chiray et Coryllos[6], dégénéré, avec cyphoscoliose, porteur de tumeurs cutanées et nerveuses avec pigmentation congénitale, n'avait d'autre signe de localisation centrale qu'une paralysie de la IIIe paire gauche.

Enfin, le fait de Petren[7] est d'une interprétation très délicate : à de l'hypoesthésie avec participation de la sensibilité musculaire et ataxie des extrémités s'ajoutent l'exagération des réflexes patellaires et du nystagmus.

Ces divers exemples montrent bien la variété des troubles nerveux que

1. Haushalter. *Congrès de méd. Paris*, 1900.
2. Brault et Taulon. *Arch. g. de méd.*, 1905, p. 2453.
3. Pastine. *Riforma med.*, 1906.
4. Simon. *Rev. méd. de l'Est*, 1904.
5. Spillmann et Étienne. *Gaz. hebd.*, 1898, p. 673.
6. Chiray et Coryllos. *Revue. neurol.*, 1905, p. 259.
7. Petren. *Nord med. arch.*, 1897.

l'on peut rencontrer au cours de la maladie de Recklinghausen[1]; je veux relater un fait personnel que je viens d'observer récemment, intéressant à cause de la netteté et de l'intensité des troubles nerveux. Il a fait l'objet d'une présentation à la Société de neurologie[2]; peu de temps auparavant, Courmont et Cade[3] avaient montré à la Société des sciences médicales de Lyon un cas assez analogue.

Il s'agit d'une jeune fille de dix-neuf ans. Son père est alcoolique; sa mère, hystérique avec crises, a six enfants; dans la famille, aucune hérédité similaire.

La malade a eu, dans l'enfance, des convulsions, la rougeole, la coqueluche; elle est retardataire, apprenant mal et difficilement. Atteinte de végétations adénoïdes, elle souffre, à seize ans, du nez, des oreilles et de la gorge. Réglée à dix-sept ans, elle eut, à ce moment, une otite moyenne, avec perforation du tympan et otorrhée. Depuis cette époque, la vue et l'ouïe ont baissé progressivement et sont survenues des crises qualifiées d'épileptiformes avec cris nocturnes. Le mois dernier, son caractère changea brusquement; elle devint apathique, resta quatre jours sans manger, se mit à tenir des propos lascifs, contrairement à son habitude, devint bizarre. En même temps, elle se mettait à tituber, ses mains devenaient maladroites. Ces troubles diminuent, d'ailleurs, depuis son entrée à l'hôpital.

L'examen nous montre une fille paraissant bien portante, sans état psychique spécial, présentant seulement un aspect particulier, à cause de l'exophtalmie et de la surdité.

L'exophtalmie, récente au dire des parents, s'accompagne de nystagmus, dans la position latérale du regard. Depuis huit mois, l'acuité visuelle est diminuée, le champ visuel est normal, les pupilles réagissent bien, l'ophtalmoscope montre une stase papillaire en voie de régression atrophique. La surdité, avons-nous dit, est totale; mais la perception cranienne du diapason est conservée; cette constatation a son importance : elle montre qu'il s'agit d'une lésion auriculaire et non d'une compression de l'auditif.

La marche est titubante, avec élargissement de la base de sustentation; la malade festonne et a une légère latéropulsion vers la gauche. Elle présente le signe de Romberg; les yeux fermés, elle vacille et tomberait si on ne la soutenait. Enfin, elle ne peut sauter à cloche-pied; son pied retombe loin du centre de gravité, ce qui amènerait sa chute si on ne la soutenait, il en est de même pour le saut à pieds joints.

La recherche de l'asynergie est négative; mais, en soumettant la malade à la rotation sur l'appareil centrifugeur, on n'observe pas de nystagmus, ni pendant la rotation, ni à l'arrêt : il y a donc une « ophtalmoplégie labyrinthique. »

Nous ne constatons ni paralysie, ni tremblement, pas de troubles de la sensibilité;

1. Voir également la thèse d'Astraud (Paris 1908-9) consacrée aux petits et grands accidents nerveux de la maladie de Recklinghausen.

2. Raymond et Claude. *Soc. de neurolog.*, 4 juin 1908.

3. Courmont et Cade. *Lyon. médic.*, 1908. Tome II, n° 27.

les réflexes rotuliens sont très exagérés, l'achilléen et l'olécranien augmentés à gauche, le radial droit est, au contraire, plus fort que son congénère. Il n'y a ni clonus, ni signe de Babinski; enfin, on relève un léger degré d'incoordination du membre supérieur gauche.

Ces signes, en l'absence de complications méningées d'origine otitique, permettent de porter le diagnostic de tumeur cérébrale. En même temps, la malade présente une quinzaine de tumeurs cutanées sur les fesses, le cou, la jambe droite, le thorax, l'abdomen; on en trouve deux sur le cuir chevelu, une autre sur la voûte palatine. Ces tumeurs, arrondies, molles, sessiles, ont bien les caractères classiques de la maladie de Recklinghausen : c'est bien, au palper, la sensation du grain de raisin sans pépins. Quelques-unes, très vascularisées, sont douloureuses à la pression. La malade nous apprend qu'elles sont congénitales, et ne se sont pas modifiées depuis la naissance. On ne constate aucune pigmentation, ni diffuse, ni en taches ou en plaques. Pas de tumeur sur le trajet des nerfs, ni de déformation du squelette, ni de troubles de la nutrition.

Le 26 juin cette jeune fille a été opérée par de Martel, chef de clinique de mon collègue Segond. Il pratique un volet frontal à cheval sur le sinus longitudinal supérieur et peut constater à gauche de la ligne médiane, faisant corps avec la dure-mère, deux petites tumeurs de consistance fibreuse, situées côte à côte, chacune du volume d'une petite noisette.

La malade parut s'améliorer, les crises épileptiformes diminuèrent de fréquence ; mais assez rapidement elle devint complètement démente et gâteuse. Elle mourut le 18 janvier 1910.

L'autopsie montra l'existence de nombreuses tumeurs au niveau de la dure-mère, du bulbe et de la protubérance, des nerfs acoustiques, de la moelle et des racines. Les lésions rencontrées, tant au point de vue de la répartition que de la nature histologique, sont tout à fait analogues à celles observées dans le cas que j'ai décrit précédemment [1] chez la jeune fille atteinte d'un pseudo-syndrome alterne : il s'agissait là encore d'un cas de fibrogliomatose.

En résumé, l'enquête nosologique sur la maladie de Recklinghausen que je viens d'exposer aboutit aux conclusions suivantes :

Il semble bien qu'on soit en présence d'une affection congénitale, par malformation ou vice de développement, dont l'évolution clinique est, en de nombreux points, comparable à celle des kystes dermoïdes. C'est-à-dire qu'elle peut demeurer latente, pendant un temps variable, sans progrès pendant longtemps et parfois prendre ensuite une allure rapide, ce qui rend son pronostic des plus incertains.

Rarement, les tumeurs nerveuses sont des névromes vrais : le plus souvent, elles rentrent, ainsi que celles de la peau, dans la catégorie des « faux névro-

1. Je renvoie pour les détails, au cas précédent (même chapitre, page 443). L'examen anatomique du second cas a été également publié par Lhermitte et Guccione, *loco citato*.

mes » de Virchow, et sont de nature conjonctive. Leur structure est alors celle du fibrome, du fibrolipome, enfin, du sarcome. L'aspect sarcomateux des tumeurs n'indique pas toujours une marche rapide ; je l'ai constaté dans une tumeur cutanée, peu volumineuse, et qui ne paraissait pas en voie d'accroissement, et, d'autre part, dans un fibrome isolé du nerf facial, ayant déterminé, comme seul symptôme clinique, une paralysie faciale complète stationnaire depuis quatorze ans. Mais peut-être les sarcomes ou fibrosarcomes ne sont-ils pas aussi fréquents qu'on l'a cru, les nouvelles méthodes histologiques nous montrant que les tumeurs qu'on aurait prises autrefois pour des fibrosarcomes sont en réalité des fibrogliomes, ainsi qu'en font foi les deux cas récents de mon service avec examen histologique que je viens de rapporter.

J'ai montré de plus qu'on pouvait distinguer cliniquement trois formes de maladie de Recklinghausen ; mais il faut le contrôle d'investigations anatomiques minutieuses avant d'admettre les formes uniquement nerveuses ou cutanées; elles semblent cependant bien exister; j'ai rapporté, pour ma part, un cas de dermatofibrose pigmentaire, sans lésions nerveuses : c'est là une variété nosologique à opposer aux tumeurs fibreuses, neuro, glio ou sarcofibromatoses, cantonnées uniquement au niveau des centres nerveux.

QUATRIÈME PARTIE

SYPHILIS HÉRÉDITAIRE DU SYSTÈME NERVEUX

Introduction générale

La syphilis héréditaire peut, comme la syphilis acquise, bien que d'une manière moins fréquente, frapper avec une extrême variété le système nerveux central.

Elle peut agir en créant des *lésions dystrophiques*, malformations, atrophie simple des circonvolutions, spina bifida, hernie du cerveau, etc.

Elle peut déterminer des *lésions syphilitiques proprement dites*, des artérites qu'on croyait autrefois rares, mais dont un récent travail de Savy [1] vient de montrer la fréquence, des gommes, des méningites et des scléroses cérébrales avec ou sans hydrocéphalie, etc.

Elle peut enfin amener des *accidents dits parasyphilitiques* (Fournier) qu'on tend d'ailleurs actuellement à rapprocher des lésions syphilitiques proprement dites [2], la paralysie générale juvénile et le tabes juvénile.

Ce sont ces deux dernières manifestations de la syphilis héréditaire qui feront l'objet de cette étude. La paralysie générale juvénile est aujourd'hui connue dans ses grandes lignes, j'en ferai une étude d'ensemble et j'en préciserai les principaux traits cliniques et anatomiques.

Le tabes juvénile semble au contraire plus rare, je n'en ai point observé de cas assez nets ni assez nombreux pour justifier une étude d'ensemble; après une mise au point de la question, je m'attacherai surtout à montrer les points de contact qui peuvent exister entre le tabes juvénile et certaines méningites chroniques hérédo-spécifiques, si bien que beaucoup de cas classés parmi le tabes juvénile seraient, à mon avis, mieux à leur place dans le cadre de la méningite « tabétiforme ».

Je réunis sous le nom de *tabes juvénile* ou de *paralysie générale juvénile* tous les cas ayant fait leur apparition avant le complet développement du malade. Je trouve inutile de distinguer dans ces affections une forme *infantile* et une forme *juvénile*, selon que la maladie a fait son apparition avant ou

1. Savy. L'hémiplégie par artérite cérébrale chez les hérédosyphilitiques. (*Revue de méd.*, 10 mars 1909, p. 193.)

2. Consulter à ce sujet un travail récent de mon élève Sézary. Sur la pathogénie du tabes et des affections parasyphilitiques en général. (*Presse médicale*, 3 novembre 1909.)

après l'âge de quinze ans ; outre que cette division est tout arbitraire, dans bien des cas la date du début de l'affection est difficile à préciser. S'il y avait à faire des catégories, ce ne serait pas d'après l'âge, mais selon que l'affection est apparue avant ou après l'établissement de la puberté.

J'ai particulièrement en vue, dans cette étude, les tabes et les paralysies générales juvéniles dus à la syphilis héréditaire ; on sait qu'un certain nombre de cas reconnaissent pour cause la syphilis acquise ; considérés comme rares il y a peu de temps encore, ils paraissent, à l'heure actuelle, bien plus fréquents qu'on ne le croyait, ils semblent d'ailleurs différer peu des cas attribuables à la syphilis héréditaire et je ne m'en occuperai pas particulièrement.

Reste enfin la question de la taboparalysie, c'est-à-dire de l'association du tabes et de la paralysie générale. M'occupant ici exclusivement de ce qui se passe chez l'enfant ou chez l'adolescent, je puis dire qu'à peu près tous les cas publiés jusqu'ici me paraissent, avant tout, des cas de paralysie générale avec symptômes tabétiques [1] et non des cas d'association et je suis, par là même, d'avis qu'ils ne rentrent pas dans le cadre de cette étude.

1. J'en excepte un curieux cas de Muller. Kongenitale Lues und progressive Paralyse. (*Munch... Med. Woch.*, 108, p. 1986). Son observation numéro 3 concerne une femme qui fut atteinte à dix-huit ans de tabes, la paralysie générale n'apparut que trente-cinq ans plus tard ; mais si son tabes rentre à la rigueur dans la forme juvénile, il n'en est pas précisément de même de sa paralysie générale.

CHAPITRE PREMIER

LA PARALYSIE GÉNÉRALE JUVÉNILE

SOMMAIRE

Préambule. — Il y a peu d'années que l'on admet l'existence chez l'enfant d'une paralysie générale progressive analogue à celle de l'adulte. Son étude présente un grand intérêt; l'enfant n'ayant pas subi toutes les infections de l'adulte, on reste en présence d'un facteur prépondérant, la syphilis.

Observations personnelles. — Résumé de cinq observations, les deux premières avec autopsie.

Première observation. — Jeune garçon de seize ans; tabes paternel probable. Troubles de l'intelligence et de l'affectivité; tremblement; inégalité et immobilité pupillaire; lymphocytose rachidienne abondante. Progrès rapides de la déchéance intellectuelle; mort dans le marasme. Autopsie: lésions de méningo-encéphalite typique.

Deuxième observation. — Jeune homme de dix-neuf ans. Excès de boisson à quinze ans. Début peu de temps après. Crises épileptiformes. Troubles mentaux diffus. Immobilité et inégalité pupillaire. Tremblement. Hémiparésie droite légère. Lymphocytose rachidienne. Mort dans le marasme. Autopsie: méningo-encéphalite typique.

Troisième observation. — Jeune garçon de quatorze ans. Début à dix ans par des troubles de l'intelligence et du caractère. Ictus à quatorze ans; depuis, gros troubles mentaux diffus. Inégalité pupillaire et ébauche de signe d'Argyll Robertson. Tremblement. Spasmodicité.

Quatrième observation. — Jeune garçon de treize ans. Syphilis des parents. Tabes probable du père. Convulsions à six ans. Développement physique et intellectuel tardif. Début à douze ans par des troubles intellectuels et du tremblement; aggravation progressive. Actuellement, troubles diffus de l'intelligence et du caractère; tremblement intense; troubles de la parole; pupilles irrégulières; signe d'Argyll Robertson; lymphocytose rachidienne abondante. Autopsie: méningo-encéphalite typique.

Cinquième observation. — Jeune fille de vingt-deux ans. Syphilis avérée des parents. Tabes du père. Début à dix-neuf ans par une crise épileptique; puis troubles progressifs de l'intelligence. Actuellement, pupilles inégales et signe d'Argyll Robertson; lymphocytose rachidienne abondante; tremblement; dysarthrie; diminution globale de l'intelligence; phénomènes d'apraxie motrice bilatérale.

Symptômes. — La paralysie générale juvénile ressemble beaucoup à celle de l'adulte: la principale différence consiste en ce que l'affection évoluant chez un sujet dont le développe-

ment intellectuel et physique n'est pas terminé, il se produit habituellement un arrêt de ce développement.

Modes de début variés, par des vertiges, de la céphalée, des paralysies, des troubles intellectuels, etc.

Crises épileptiformes et apoplectiformes; affaiblissement graduel des facultés intellectuelles; rareté des idées délirantes; apraxie.

Symptômes physiques. — Les mêmes que chez l'adulte; arrêts de développement, particulièrement du côté des organes génitaux; parfois défaut de soudure des cartilages de conjugaison.

Évolution en général plus rapide que chez l'adulte et sans rémission.

Formes cliniques identiques à celles de l'adulte. Rareté de la forme délirante.

Diagnostic. — 1° Avec les névroses de l'enfance, avec l'hystérie, les troubles mentaux liés à l'évolution pubérale, et surtout avec l'épilepsie, les crises convulsives épileptiformes étant fréquentes dans la paralysie générale.

2° Avec les maladies à lésions cérébrales, les lésions cérébrales en foyer, particulièrement les tumeurs, la tuberculose, la syphilis, la sclérose en plaques. Le diagnostic avec la syphilis cérébrale peut être très difficile; la paralysie générale se greffe parfois sur une syphilis cérébrale ancienne.

3° Avec la démence précoce; ce diagnostic est particulièrement important. La paralysie générale présente des troubles somatiques qui font défaut dans la démence précoce.

Les troubles psychiques des deux affections diffèrent; au début de la démence précoce, la mémoire est conservée, on observe surtout la perte des sentiments affectifs. Au début de la paralysie générale, les troubles intellectuels dominent, les réactions affectives sont souvent exaltées.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Macroscopiquement, on constate surtout des altérations méningées qui sont constantes, il y a adhérence anormale de la pie-mère à l'écorce.

Histologiquement, il y a atteinte de tous les éléments entrant dans la constitution du cerveau; éléments ectodermiques : cellules nerveuses (perte des prolongements, vacuolisation et disparition du protoplasma, perte du noyau), névroglie (prolifération névroglique, neurophagie), fibres nerveuses (disparition des fibres dans la substance grise d'abord, particulièrement des fibres tangentielles, puis dans la substance blanche); éléments mésodermiques : réaction inflammatoire intense des méninges, des vaisseaux, des gaines lymphatiques, très nette dans les cas que j'ai étudiés, où les gaines lymphatiques étaient bourrées de lymphocytes, plasmazellen, mastzellen, etc.

Altération du cervelet, de la moelle, des nerfs périphériques.

Diagnostic histologique de ces lésions; avec celle de l'idiotie ou de l'imbécillité; de la démence précoce; de la syphilis cérébrale : il n'y a pas de critérium anatomique pour distinguer la syphilis cérébrale de la paralysie générale progressive.

Différences entre les lésions anatomiques de la méningo-encéphalite de l'enfant qui est pure et celles de l'adulte où existe la trace d'infections associées.

Etiologie. — Rareté chez l'enfant des altérations préalables de l'encéphale, si fréquentes chez l'adulte.

Importance absolument prépondérante de la syphilis, généralement la syphilis héréditaire, mais parfois, plus souvent qu'on ne croit, la syphilis acquise. Difficulté de mettre en évidence cette syphilis.

Déduction pratique. — Nécessité chez les hérédosyphilitiques d'un traitement spécifique intense; inutile lorsque la paralysie générale est confirmée, il peut prévenir son apparition.

Préambule

L'existence d'une méningo-encéphalite survenant chez les enfants ou les adolescents, dont les caractères sont les mêmes que chez l'adulte n'est admise que depuis peu d'années La plupart des aliénistes et des neurologistes pensaient, en effet, qu'il était nécessaire pour que la paralysie générale se développât que le cerveau eût atteint un complet développement. Aujourd'hui, la paralysie générale de l'enfant ou de l'adolescent est un fait admis par tous et son histoire anatomo-clinique est connue.

Il s'en faut, cependant, que tout ait été dit à son sujet, et chaque cas bien étudié apporte un contingent de faits nouveaux et intéressants. Aussi, m'a-t-il semblé qu'une étude d'ensemble de la paralysie générale pouvait être reprise aujourd'hui avec fruit, d'autant que plusieurs cas que j'ai observés récemment m'ont permis de saisir quelques particularités curieuses de cette affection.

La paralysie générale, en dehors des considérations cliniques et anatomiques, est encore intéressante à cause de l'étiologie, si controversée jusqu'à ces dernières années, de la méningo-encéphalite. L'enfant constitue en effet un terrain de choix pour étudier et dépister la véritable cause de la maladie. L'adulte, au contraire, a eu, dans le cours de sa vie, à subir le contre-coup de trop d'infections, d'intoxications, pour qu'il soit toujours possible de reconnaître, parmi de multiples causes pathogènes, celle qui réellement a été efficace, et, en conséquence, doit être rendue responsable de la genèse de la paralysie générale.

Chez l'enfant au contraire, l'alcoolisme, les infections chroniques, le surmenage physique ou intellectuel, les émotions morales déprimantes peuvent être exclus avec certitude et on ne reste en présence que d'un facteur à peu près constant, ainsi que je le montrerai plus loin : la syphilis.

Il n'est donc pas indifférent d'étudier avec soin les jeunes malades chez lesquels on peut suspecter les symptômes de la paralysie générale ; ainsi l'on pourra surprendre le facteur essentiel et nécessaire pour la production de cette affection.

Clinique

I. — Observations personnelles

Je vais d'abord exposer cinq observations personnelles, dont trois suivies

d'autopsie. Je tracerai ensuite une étude d'ensemble clinique et anatomique de la paralysie générale de l'enfant.

Observation I. — Le jeune C..., âgé de seize ans, est entré salle Bouvier, le 24 janvier 1905. Ses antécédents héréditaires sont peu chargés : sa mère et ses frère et sœurs sont bien portants; cependant son père est atteint de cécité et de troubles de la marche qui font penser au tabes. Quant au malade, il paraît avoir toujours été d'une bonne santé.

La maladie, chez lui, débuta, il y a un an environ, par une fatigue croissante de la vue qui attira l'attention de l'instituteur; de plus, son attention se fatiguait, il n'écoutait plus les leçons et ne retenait plus rien.

Examiné dans mon service de la Salpêtrière, au mois de mai 1906, on voit qu'il s'agit d'un jeune garçon bien constitué et d'apparence normale; cependant, déjà, le facies un peu hébété, l'inquiétude et le vague du regard indiquent une perturbation des facultés psychiques. De fait, les troubles de l'intelligence sont fort prononcés : le jugement est aboli, le malade bâtit des phrases sans aucun lien qui les enchaîne logiquement; l'attention est fort diminuée et augmente encore la difficulté de la conversation. Quant aux souvenirs, il n'en persiste que fort peu, la plupart sont ou complètement oubliés ou très défigurés; la désorientation dans le temps et dans l'espace est complète. L'émotivité est suspendue et le malade, quand je l'ai présenté à mon cours, n'a paru nullement surpris de se trouver au milieu d'une pareille assemblée.

On sait bien que la paralysie générale, dès le début de ses manifestations, s'accompagne d'un affaiblissement excessif des sentiments affectifs; ici, cette perte de l'affectivité est très accusée; le malade parle de ses parents avec l'indifférence la plus absolue. Il n'existe chez lui, ainsi que c'est la règle dans la paralysie générale de l'adolescent, aucune idée délirante.

Signes physiques. — Il n'existe aucune ébauche de paralysie ou même de parésie, et la force musculaire est bien conservée dans tous les segments des membres. A la face, on constate un tremblement qui porte surtout sur les lèvres, les joues, la langue, tremblement qui s'exagère lors des mouvements. Les membres supérieurs présentent également un tremblement accusé principalement au niveau des extrémités distales, aussi l'écriture est-elle hésitante, les caractères mal formés et tremblés. La parole est également très atteinte; au bout d'un moment de conversation, la parole devient bredouillée, puis incompréhensible. Ces mêmes troubles se répètent si on fait lire le malade à haute voix.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité subjective ou objective, à part quelques douleurs vagues dans le tronc, les membres inférieurs; les réflexes cutanés sont normaux; les réflexes patellaires sont vifs, tous les autres réflexes tendineux sont normaux. On ne note aucune perturbation dans le jeu des sphincters vésical ou rectal. Lorsqu'on examine le malade, on est frappé de la coloration alternativement blanche ou rouge que présentent la face et la poitrine; ces troubles vaso-moteurs ne sont pas rares dans la paralysie générale du jeune âge et traduisent probablement le désordre du sympathique.

L'examen oculaire a montré, chez ce malade, une paralysie bilatérale complète à l'accommodation et à la lumière ; l'inégalité pupillaire est très prononcée : la pupille gauche est en myosis, la droite en mydriase. L'odorat, le goût, sont conservés, l'audition est normale.

La ponction lombaire a permis de constater une abondante lymphocytose.

Depuis cet examen, l'état du malade alla progressivement en s'aggravant, l'intelligence s'obscurcit de plus en plus ; à de certains jours, le malade présenta des symptômes d'excitation, chantant à tue-tête, conversant sans cesse avec les malades de la salle, etc. La mort survint consécutivement à la déchéance physique et intellectuelle, dans la cachexie marastique accompagnée de gâtisme.

Il mourut le 9 avril 1906.

Anatomie pathologique. — A l'autopsie, les méninges cérébrales apparaissent un peu épaissies ; la pie-mère adhère intimement au cortex sous-jacent et si on détache la méninge du cerveau on produit des ulcérations typiques (voir pl. XXXI et XXXII, fig. 1).

A la coupe de Flechsig, les ventricules latéraux sont dilatés, mais il n'existe aucun foyer nécrobiotique ou hémorragique.

L'examen histologique met en évidence les lésions suivantes : les méninges épaissies et sclérosées contiennent des vaisseaux dilatés entourés de manchons de cellules rondes embryonnaires. La substance grise des circonvolutions est diminuée d'épaisseur, parcourue de vaisseaux bourrés d'hématies et entourés d'une gaine épaisse de cellules diapédésées : cellules rondes, lymphocytes, plasmazellen.

Les cellules nerveuses offrent tous les degrés de la désintégration depuis la chromatolyse totale du protoplasma avec déplacement excentrique du noyau jusqu'à la fonte totale de l'élément devenu méconnaissable, réduit qu'il est à un simple amas de protoplasma granuleux entouré de cellules rondes. La névroglie a proliféré activement sous la pie-mère sous forme de fibrilles épaisses formant feutrage et aussi dans l'épaisseur de la substance grise formant des astrocytes d'où partent de volumineuses fibres. Les fibres nerveuses tangentielles et les fibres radiaires ont disparu dans le tissu externe de la substance grise ; dans les parties profondes, elles sont mieux conservées, bien que modifiées dans leur structure et diminuées de nombre.

La moelle épinière présente une raréfaction du réseau fibrillaire nerveux des cornes antérieures, mais les faisceaux blancs sont sains, sauf dans les régions lombaire et sacrée où l'on constate une pâleur diffuse des cordons postérieurs et latéraux.

Observation II. — M. D..., relieur, âgé de dix-neuf ans, est entré le 2 octobre 1905 dans mon service de la Salpêtrière à la salle Pruss. Son père a succombé à l'âge de quarante-deux ans à une laryngite tuberculeuse ; il était nettement éthylique. On ne peut retrouver de syphilis ni chez le père, ni chez la mère.

Né à terme, le malade n'a jamais fait de maladie sérieuse ; à l'école, il travaillait bien, apprenait facilement.

A quinze ans, il entre en apprentissage, ses patrons le considèrent comme un travailleur et lui offrent un livret de caisse d'épargne qui excite la jalousie de ses camarades. C'est alors, que, poussé par ceux-ci, il se met à boire. Peu de temps après,

surviennent les premiers symptômes de la maladie : sensation d'extrême fatigue, de courbature dans les jambes le soir, puis quelques troubles de l'attention, quelques étourdissements à l'atelier ; plusieurs fois même, il tomba dans l'escalier et se blessa.

En même temps, son caractère se modifia et, de calme qu'il était, devint surexcitable et emporté. A l'atelier, on commença à se plaindre de son travail ; ses chefs, qui remarquaient son inattention et son excitation, durent le renvoyer. Il entra alors à la maison Chaix où il parut sombre ; là, le malade fut pris à plusieurs reprises de chutes brusques accompagnées de pâleur de la face. Bientôt, la surexcitation faisant place à la taciturnité, le malade fut contraint d'abandonner toute occupation et nous fut amené à la consultation

Examen en octobre 1905. — A première vue, l'état mental du malade ne paraît pas très troublé, cependant l'interrogatoire suivi met en évidence des troubles psychiques dont l'importance est capitale. La lecture s'effectue bien et il semble même que le malade comprend ce qu'il lit ; toutefois, il lui arrive d'oublier les faits principaux du récit dont il vient de faire lecture.

Les opérations arithmétiques sont en revanche des plus difficiles ; le malade a oublié les règles les plus élémentaires : ainsi la soustraction et la division sont impossibles.

L'intelligence est légèrement affaiblie, le malade depuis quelque temps est devenu d'une extrême crédulité, il accepte pour vraies les histoires les plus fantaisistes ; le caractère est triste et atone.

L'examen somatique fournit les résultats suivants : la marche est normale, sans incoordination, il n'existe pas de paralysie, mais seulement un peu de parésie de certains mouvements : flexion de la jambe sur la cuisse, flexion de la cuisse sur le bassin, flexion de l'avant-bras sur le bras.

Il est à noter que cette faiblesse musculaire est plus prononcée à droite qu'à gauche. La face est normale. La langue est le siège d'un tremblement et de contractions fibrillaires surtout marquées à la pointe et sur les bords.

Il n'existe pas de troubles sphinctériens.

L'examen oculaire fait par mon élève Galezowski montre qu'il existe une inégalité pupillaire, la pupille droite étant plus large que la pupille gauche et une paralysie à la lumière et à l'accommodation.

Les réflexes tendineux sont un peu exagérés à droite, normaux à gauche ; les réflexes cutanés sont conservés et il n'existe pas de signe de Babinski.

La parole est embarrassée et la prononciation difficile ; l'achoppement sur les syllabes simples est fréquent, surtout sur celles qui commencent par un R. Lorsque le malade parle, on constate un tremblement net de la musculature des lèvres et de la face.

Évolution. — Plus tard, ces troubles de la parole augmentèrent ; l'articulation des mots devint extrêmement difficile, la parole bredouillée, incompréhensible. Le caractère s'altéra et le malade se montra irascible par moments. L'état mental s'aggrava parallèlement ; le malade fut incapable de faire aucune opération intellec-

tuelle, autant par défaut d'attention que par la difficulté réelle de l'association des idées et la faiblesse du jugement.

La ponction lombaire montra qu'il existait une lymphocytose rachidienne des plus évidentes et que le liquide céphalo-rachidien était albumineux.

Le malade succomba aux progrès de la cachexie, le 11 août 1906.

Examen anatomique. — A l'autopsie, on constata l'existence d'un épaississement accusé des méninges cérébrales surtout marqué au niveau des pôles temporo-sphénoïdaux (voir pl. XXXIII). On relevait aussi quelques suffusions sanguines sous-pie-mériennes. L'adhérence des méninges au cortex était peu marquée et l'encéphale avait pris une consistance molle, œdémateuse, analogue à celle des centres nerveux du fœtus.

La coupe de Flechsig permettait de constater seulement un piqueté hémorragique sans foyer microbiotique ou hémorragique.

L'examen nécroscopique pratiqué sur des coupes colorées suivant les méthodes de Marchi, de Weigert-Pal, de Nissl, etc., permet d'observer des altérations sur tous les tissus de l'encéphale.

Les méninges sont épaissies, infiltrées de cellules rondes embryonnaires, de cellules fusiformes conjonctives, de cellules plasmatiques de Unna. Les vaisseaux sont très dilatés, bourrés de globules rouges et leur paroi scléreuse est infiltrée de cellules diapédésées : lymphocytes, plasmazellen, mastzellen. Au niveau du cortex, les lésions sont très accusées et très caractéristiques. Les éléments nerveux sont, pour la plupart, dégénérés, les corps protoplasmiques ont perdu leur expansion et sont devenus globuleux. La méthode de Nissl ne met plus en évidence les corps chromatiques; le noyau et le nucléole sont en dissolution ou ont disparu. Autour de ces éléments altérés, la névroglie a activement proliféré et les cellules satellites sont très augmentées de nombre.

Les figures de neuronophagie sont nombreuses. A la surface du cerveau, sous la pie-mère, la névroglie a subi une végétation active sous forme d'un feutrage fibrillaire dense et épais.

Les fibres nerveuses du plexus d'Exner ont disparu sur la plupart des circonvolutions ; les fibres de la strie de Bechterew, et les fibres radiaires sont très diminuées de nombre.

Les vaisseaux sanguins sont très dilatés, distendus par les hématies et les lymphocytes. On constate, dans la paroi épaissie et scléreuse des capillaires, une abondance de cellules diapédésées : lymphocytes et plasmazellen surtout. Les gaines lymphatiques périvasculaires apparaissent dilatées et distendues par une sérosité d'œdème dans laquelle sont contenus des lymphocytes, des plasmazellen et des mastzellen.

Cette infiltration périvasculaire s'étend même au sein du parenchyme cérébral où l'on constate, outre ces éléments, des cellules fusiformes, des cellules en bâtonnet et des cellules mûriformes.

La moelle épinière présente un épaississement de l'arachnoïde et de la pie-mère dans la région des cordons postérieurs ; les méninges sont à ce niveau infiltrées de cellules rondes. On relève une dégénération peu prononcée des faisceaux de Goll et des faisceaux pyramidaux croisés (voir pl. XXXII, fig. 2).

Observation III. — Raymond C..., âgé de quatorze ans.

Le malade a été soumis à mon observation au commencement du mois de décembre 1902.

Il y a peu de chose à noter dans ses antécédents, sa mère n'a pas fait de fausse couche; il est fils unique.

Le père, que je n'ai pas vu, aurait toujours été bien portant. Somme toute, on ne retrouve pas de spécificité nette chez les parents.

L'enfant lui-même est venu à terme et s'est bien développé jusqu'à l'âge de dix ans environ; il a fait simplement quelques maladies d'enfant, varicelle, rougeole, etc.

La maladie actuelle a débuté très progressivement vers l'âge de dix ou onze ans, par un changement de caractère.

L'enfant est devenu lourdaud, taciturne, irascible, son aptitude intellectuelle a décliné peu à peu. Il présentait des somnolences fréquentes, s'endormait souvent sur sa chaise, souvent poussait des soupirs, des gémissements inarticulés. Les nuits restaient bonnes, sans rêves, sans grincement des dents.

Une aggravation survint deux ans et demi plus tard, en juin 1901; l'enfant, depuis quelques mois, grossissait, devenait bouffi; souvent, il se plaignait de douleurs de tête et de ventre, puis au bout d'un quart d'heure, sans transition, il se mettait à chanter.

Les bizarreries de caractère s'accentuèrent peu à peu, il riait et pleurait sans motif; chez ses parents, il était triste et renfermé; chez des étrangers, expansif et bavard, il tenait des discours souvent embrouillés.

Il lisait et écrivait de moins en moins facilement; il présentait de l'amnésie portant sur les choses récentes; si on voulait lui faire faire une commission, il revenait plusieurs fois de suite se faire répéter ce qu'on venait de lui dire et finalement oubliait tout. Le soir, en rentrant de l'école, il avait un tremblement très marqué du bras gauche.

En juin 1902, un matin, on le trouva hébété, n'ayant pas conscience de ce qui se passait autour de lui et prononçant quelques sons inarticulés. Il put, néanmoins, faire quelques pas, soutenu de chaque côté; il se tenait tout d'une pièce, l'épaule droite plus haute, la tête tournée à gauche. Au lit, les quatre membres étaient très raides.

Le soir, fièvre qui monta jusqu'à 39° et dura quarante-huit heures. Pendant ce temps, le malade est resté inconscient, ne faisant aucun mouvement spontané, n'avalant que difficilement. Le troisième jour, en voyant entrer son maître d'école, l'enfant tressaute et lui dit quelques mots; dès lors, la parole et le mouvement reviennent peu à peu; le retour à l'état antérieur a demandé une quinzaine de jours.

Depuis cet ictus, l'enfant présente de gros troubles psychiques; il comprend bien ce qu'on lui dit et, par moment, semble se rendre compte de son état, mais il est incapable de faire aucun travail intellectuel; il n'a aucune suite dans les idées. Son père est sellier: il a voulu un habit de travail, il le met, va coudre quelques points, puis remonte changer de costume pour prendre une autre occupation qu'il quitte aussitôt après.

Il a une grande instabilité d'humeur, rit et pleure aisément; parfois, il a des idées de tristesse et demande à mourir; il a un besoin d'opposition, il dit et veut toujours le contraire de ce que dit ou propose son entourage. De temps en temps, un peu de coprolalie.

Il est très agité, turbulent, il remue sans but ses gants, son mouchoir, il marmotte fréquemment. Cependant, le soir, au lit, il s'endort aisément; le sommeil semble bon.

Il a quelques idées de grandeur; il travaille mieux, dit-il, que tous les apprentis de son père, alors qu'il est à peine capable de coudre; il est sarcastique, heureux de les humilier.

État le 6 décembre 1902. — D'aspect général, l'enfant est assez bien développé, mais petit pour son âge. La tête est assez volumineuse.

Au point de vue des troubles moteurs, la démarche est un peu spasmodique; en particulier, la jambe droite est assez raide; les mouvements sont un peu lents; il n'y a pas de tremblement ni de maladresse.

Les réflexes rotuliens sont exagérés des deux côtés, surtout à droite. Le réflexe achilléen, normal du côté droit, est assez faible à gauche. Aux membres supérieurs, tous les réflexes paraissent exagérés, aux coudes, aux poignets, etc.; il n'existe pas de trépidation spinale.

Du côté de la face, la bouche est un peu déviée en bas et à droite; il existe une légère parésie de l'orbiculaire droit. La langue tremble un peu, lorsqu'elle est tirée hors de la bouche.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité subjective ni objective.

Du côté des yeux, on constate une légère inégalité pupillaire, la pupille droite étant plus large; la réaction à la lumière est très paresseuse, la réaction à l'accommodation étant bien conservée, il y donc une ébauche de signe d'Argyll Robertson. Le fond de l'œil paraît normal.

Aucun trouble du côté des organes des sens.

La lecture se fait mal, lentement; de temps en temps, le malade passe un mot sans s'en apercevoir. Il se fatigue très vite.

Quant à l'écriture, sollicité d'écrire trois fois : je m'appelle Raymond C..., il écrit la première fois C... avant Raymond et quand on le lui fait remarquer, il répond qu'il s'est trompé et va recommencer; la deuxième fois, il oublie de finir le mot « appelle », et oublie d'écrire Raymond; il reconnaît encore son erreur et promet de la réparer; enfin, la troisième fois, il écrit seulement : Raymond C... Son écriture est faite de bâtons, de lettres non formées et pas jointes, l'ensemble tend à monter à droite.

Si on lui fait réciter des fables apprises depuis plusieurs années, il répète plusieurs fois le même vers, puis s'excite en récitant, accélère, accroche quelques mots, bégaye, bredouille et finit par des sons inintelligibles et par un éclat de rire, ou bien est sur le point de pleurer. Il y a un mélange d'amnésie et de dysarthrie.

J'ai déjà insisté sur les troubles du caractère, sur son besoin d'agitation et sur son instabilité mentale : il témoigne le désir de mécontenter sa mère et se montre insupportable, puis, tout à coup devient très gentil et fait tout ce qu'on veut.

Il a parfois des actes incohérents; il s'asseoit sans regarder où est sa chaise; pour manger, il ne songe pas à mettre son assiette en face de lui, mais la laisse où on la met; il est fréquemment indifférent à tout ce qui l'entoure.

Observation IV. — Le jeune Kru..., âgé de treize ans, entre dans mon service de la Salpêtrière au mois de mars 1909.

Antécédents de famille. — Le grand-père paternel est mort à trente-deux ans, de tuberculose pulmonaire ; c'était un grand éthylique.

Le père de l'enfant est un grand buveur, surtout absinthique; il a une bronchite sérieuse depuis huit ans qui s'est accompagnée d'hémoptysie il y a trois ans. Actuellement, il est atteint de pleurésie. Au moment de son mariage, il présentait des boutons sur le corps, surtout au niveau des épaules. Examiné à la Salpêtrière, on constate l'abolition des réflexes patellaires, et des pupilles en myosis, réagissant à peine à la lumière.

La mère, en parfaite santé au moment de son mariage, a eu six mois après des maux de gorge, puis des céphalées violentes durant six semaines. Un an après son mariage, elle a fait une fausse couche; deux mois après, début d'une nouvelle grossesse qui se termine par la naissance du petit malade K... Deuxième fausse couche huit ans après la naissance de cet enfant; à peu près à la même époque, il y a cinq ans, la mère a eu une kératite interstitielle; il y a deux ans, on lui fit une iridectomie. Elle fut, pour ces troubles de la vue, soumise à un traitement par des piqûres.

Antécédents personnels. — Né à terme, l'enfant était bien constitué au moment de sa naissance; à un mois, apparition d'une éruption marquée surtout aux membres inférieurs et aux pieds; le médecin prescrivit de l'iodure de potassium.

Dès l'âge de trois mois, la mère remarqua que l'enfant avait une tête très grosse pour son âge, avec un front très bombé.

A six mois, convulsions qui se renouvelèrent à plusieurs reprises pendant deux ou trois mois.

L'enfant se développa tardivement; il ne commença à marcher que vers dix-huit mois; à deux ans, il commençait seulement à dire quelques mots.

Intellectuellement, il a toujours été un peu endormi, apathique. En octobre 1907, près d'un an avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie actuelle, l'opinion de son maître d'école était la suivante : « Il est doux, poli, sage, mais ne comprend presque rien à ce qui est enseigné; son travail se borne à copier sur ses voisins et encore sans discernement .... »

Affection actuelle. — En novembre 1908, l'enfant étant à la campagne et écrivant régulièrement à ses parents, ceux-ci furent frappés de sa mauvaise écriture et des oublis qu'il faisait dans ses lettres.

En réalité, en examinant ses lettres et ses cahiers, on peut voir que les troubles de l'écriture ont commencé à se manifester il y a près de quinze mois, au début de 1908.

Au milieu de 1908, apparaît un tremblement des membres supérieurs, surtout marqué du côté droit; en même temps, son caractère se modifie; il fuit ses camarades, il pleure sans motifs. Rapidement, la parole, déjà difficile, devient presque incompréhensible. A la fin de l'année 1908 survint, par moments, un peu d'incontinence d'urine et des matières.

Examen fin mars 1909. — L'enfant est peu développé pour son âge (treize ans); il

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4

H. Delarue, Editeur

Photographies du petit Kru... (*Observ. IV*); à l'âge de 4 ans (fig. 1); peu de temps avant le début de l'affection (fig. 2); à son entrée à la Salpêtrière (fig. 3 et 4).

mesure 1 m. 29 au lieu de 1 m. 45 taille moyenne (Topinard), il présente l'aspect fatigué et déprimé.

Les testicules, peu développés, ont la grosseur d'un haricot, le gauche est rétracté vers l'anneau.

Les dents, assez bien plantées, sont mauvaises, quelques-unes sont naines et se sont incomplètement développées.

La force musculaire semble diminuée par suite de la maladresse et du manque de précision des différents mouvements. L'enfant se fatigue très vite. Si on veut lui faire serrer les mains, il fait des mouvements de flexion et d'extension du poignet ou de pronation et de supination de l'avant-bras. Pendant l'examen, il est dans un état d'agitation et d'instabilité perpétuelles. La marche est à la fois titubante par incoordination, sautillante et irrégulière par spasmodicité et maladroite par déficit mental. La station debout est correcte, mais impossible sur un pied.

Même maladresse et même incoordination aux membres supérieurs; tous les mouvements se font avec peine, comme s'ils nécessitaient un effort considérable de la part du malade. Tremblement marqué aux membres supérieurs, tremblement en masse de chaque membre dû à l'instabilité statique et tremblement de chaque segment de membre et de chaque doigt isolément, qui rappelle les mouvements athétosiques, plus accusé du côté droit. Incoordination marquée, surtout à droite.

La face présente un aspect un peu hébété, elle est agitée assez souvent de grimaces et de contractions saccadées, surtout à propos de la parole et du rire (pl. XXVIII, fig. 3 et 4). Il y a, par moments, des mouvements automatiques qui rappellent le mâchonnement.

Les réflexes rotuliens et les réflexes des membres supérieurs (olécraniens, du poignet sont forts Il est difficile de juger l'état des réflexes achilléens à cause des mouvements incessants du malade pendant leur examen. Le réflexe de l'orteil se fait en extension, plus nettement à gauche. Les réflexes abdominaux sont conservés.

L'état de la sensibilité est impossible à rechercher.

La langue présente un tremblement très accentué, tremblement fibrillaire et tremblement en masse. Il y a de gros troubles de la parole; il existe d'abord une dysarthrie, un trouble de l'articulation qui empêche la prononciation correcte de chacune des syllabes; en outre, il y a une sorte d'asynergie des différentes fonctions qui concourent à l'expression de la parole. Enfin, le déficit mental détermine des oublis, des changements, des inversions de syllabes.

L'écriture est tremblée, saccadée, informe.

L'état mental est très profondément troublé.

L'attention est difficile à fixer; on voit, néanmoins, qu'il fait un gros effort pour comprendre ce qu'on lui dit et pour répondre.

La mémoire des faits anciens semble plus troublée que celle des faits récents : il ne sait plus le nom des cinq parties du monde, il ne peut citer un fleuve de France, etc.; par contre, il garde le souvenir de quelques faits récents; on lui demande : quel jour vient la maman? il répond : le jeudi. D. Dans combien de temps viendra-t-elle? R. Dans cinq jours. D. Qu'est-ce qu'elle t'a apporté jeudi dernier? R. Des biscuits. (Toutes ces réponses sont exactes.)

D. Où es-tu en ce moment? R. Je ne sais pas. D. Es-tu à l'école? R. Non. D. Es-tu à Plessis-Trévise? R. Oui. D. Depuis combien de temps es-tu ici? R. Depuis trois mois (il y a un mois à peine).

Exercices intellectuels et associations d'idées : il lit les lettres et les chiffres isolément sans comprendre le sens du mot. Il fait des additions de deux chiffres en comptant sur ses doigts; les erreurs sont fréquentes. Les additions de plusieurs chiffres sont impossibles. Les associations d'idées sont très simples et très enfantines. D. A quoi sert un sou? R. A acheter des gâteaux. D. Qu'est-ce qu'on fait à l'école? R. On joue.

Affectivité, volonté : l'enfant est très doux et exécute passivement tout ce qu'on lui demande. Jamais il ne se refuse à un examen ; il est très content de voir ses parents, mais surtout parce qu'ils lui apportent des gâteaux.

Pas de phénomènes d'asymbolie, d'astéréognosie ou d'apraxie. Il existe bien une grande maladresse pour tous les actes, prendre le porte-plume, mettre sa casquette, faire le salut militaire, etc. Mais il faut tenir compte des troubles moteurs et des troubles démentiels

La ponction lombaire a montré un liquide albumineux avec lymphocytose d'intensité moyenne.

L'examen de l'œil pratiqué par Dupuy-Dutemps a donné les résultats suivants : les pupilles sont à peu près égales, de dimensions moyennes, un peu irrégulières. Elles sont immobiles à la lumière et réagissent peu à l'accommodation. Le réflexe de Galassi-Pilcz est conservé. Il n'y a pas de lésions au fond de l'œil. Il existe une atrophie irienne diffuse spéciale incomplète mais très nette.

Dans la nuit du 4 au 5 juin, l'enfant a présenté une crise d'épilepsie jacksonienne intéressant toute côté droit, face et membres. Il persiste à la suite pendant plusieurs heures des secousses musculaires du même côté.

Nouvelles crises le 6 et le 11 juin; puis période d'amélioration ; le malade ne parlait plus et était devenu gâteux : ces phénomènes disparaissent.

Au début de novembre, nouvelles crises jacksoniennes du côté droit, presque subintrantes ; elles diminuent un peu de fréquence les jours suivants, mais le malade reste alité et gâteux.

Il meurt le 15 février 1910.

Anatomie pathologique. — L'autopsie permit de constater des lésions de paralysie générale typique. Le cerveau était très atrophié dans l'ensemble, les méninges molles fort épaissies au niveau des deux tiers antérieurs des hémisphères. Il existait, en outre, un ramollissement occupant le pli antérieur du lobe temporosphénoïdal droit. De plus, on notait une hémiatrophie cérébelleuse croisée. La dilatation ventriculaire était considérable.

Au point de vue histologique, les lésions étaient des plus caractéristiques ; on observait une vascularite intense avec accumulation dans les gaines de lymphocytes et de cellules plasmatiques. Dans les méninges, existaient de nombreux petits nodules formés par des amas de cellules conjonctives proliférées, surtout des cellules plasmatiques.

Les lésions des cellules et des fibres nerveuses de la corticalité étaient en tout point analogues à celles des malades n^os I et II.

Observation V[1]. — Lucie K... est âgée de vingt-deux ans. L'hérédité syphilitique est chez elle indéniable. Le père est âgé de soixante-huit ans. Il a eu à l'âge de vingt-deux ans, étant au régiment, des chancres considérés comme non syphilitiques. Il n'a donc jamais été traité comme syphilitique.

Cet homme n'a jamais présenté de traces de syphilis secondaire ni tertiaire. Cependant, depuis quelques mois, il a des douleurs fulgurantes, il est obligé de pousser pour uriner. Le diagnostic de tabes est confirmé par l'abolition des réflexes rotuliens et achilléens, la constatation des signes de Romberg et d'Argyll Robertson.

La syphilis qui se révèle aussi tardivement chez ce malade a manifesté son action plus tôt, et non moins nettement, chez sa femme et ses enfants. Il s'est marié à trente-deux ans ; il y a donc trente-six ans. Dès les premières années de son mariage, sa femme a eu des céphalées fréquentes et tenaces. Elle a fait successivement quatre fausses couches. C'est seulement cinq ans après son mariage qu'elle arrive à conduire à terme une grossesse. Ce premier enfant naît avec du pemphigus. A l'âge de trois ans, il est atteint de kératite interstitielle, actuellement, il est, paraît-il, en bonne santé.

Le deuxième enfant, né neuf ans plus tard, est notre malade. Elle est donc née vingt-quatre ans après l'époque probable où son père a contracté la syphilis.

Le troisième enfant, né trois ans plus tard, ne semble pas avoir présenté de manifestations de syphilis héréditaire. Il ne jouit d'ailleurs pas d'une santé parfaite, car il est soigné depuis plusieurs années pour une tumeur blanche du genou.

Notre malade est née à terme; la grossesse de sa mère n'a été marquée par aucun incident. A l'âge de dix-huit mois, l'enfant a eu une métrorragie ; une autre métrorragie fut constatée à neuf ans et demi. Les règles s'établirent d'une façon définitive à onze ans et demi.

Dans l'enfance, on ne relève pas de convulsions. Des maladies bénignes, rougeole, scarlatine, ne laissèrent après elles aucune séquelle. L'intelligence était assez développée. Elle était bonne élève et obtint son certificat d'études à onze ans. Les premiers troubles remontent à trois ans, la malade avait alors dix-neuf ans, et se montrèrent sous la forme d'une crise épileptiforme qui siégea au niveau de la moitié droite du visage et du membre supérieur droit. Cette crise ne laissa après elle aucune trace de paralysie.

Depuis, très lentement mais progressivement, s'établirent des troubles démentiels. La malade perdit la mémoire. Les réponses qu'elle faisait aux questions étaient imprécises. Sa famille s'aperçut très nettement que son intelligence baissait. Elle n'était plus capable de compter, elle faisait une addition de droite à gauche. Les troubles portèrent en même temps sur la sphère affective. La malade devint indifférente à l'égard de ses parents. A la même époque débute un trouble léger de la parole qui s'est progressivement accentué. Cette période de démence progressive n'a été marquée par

1. La malade a été présentée par MM. Claude et Lévy-Valensi, à la *Société de psychiatrie*, séance du 16 juillet 1908. (Voir *l'Encéphale*, 1908, n° 8.)

aucune manifestation délirante précise. La malade, au début de l'année, aurait eu seulement quelques idées mélancoliques, mais fugaces et mal caractérisées.

Le 25 mai dernier, quinze jours avant son entrée à la Salpêtrière, la malade a eu une nouvelle crise épileptiforme absolument semblable à la première. Elle est admise le 10 juin, salle Charcot, dans mon service.

La malade est de taille moyenne, bien proportionnée. Elle ne présente aucun stigmate d'infantilisme.

Lors de son entrée à la Salpêtrière, elle avait le visage réjoui et riait à tout propos (pl. XXIX). Elle comprenait tout ce qu'on lui disait, mais n'y prêtait pas une bien grande attention. Elle était complètement désorientée dans le temps et dans l'espace. Ses réponses aux questions étaient assez correctes quant à la construction. Il n'existait aucun trouble aphasique. La dysarthrie était extrême, il fallait prêter une grande attention pour comprendre ce que disait la malade. La langue était le siège d'un tremblement fibrillaire, les doigts étaient agités par un tremblement rapide et menu. La motilité était parfaite, la malade exécutait parfaitement les actes habituels, boire, manger, s'habiller, etc.

A ce moment, l'apraxie n'a pas été recherchée systématiquement. Il existait une très légère déviation à droite de la langue et de la luette, sans paralysie faciale. Les réflexes tendineux étaient forts, les réflexes cutanés normaux, le réflexe plantaire en flexion. Il était impossible d'explorer avec soin la sensibilité de la malade à cause du manque d'attention. Néanmoins, nous avons pu nous rendre compte qu'elle ne paraissait pas troublée. La malade, en particulier, réagissait à la douleur : elle reconnaissait le froid et le chaud.

L'examen des yeux a été pratiqué par Dupuy-Dutemps, le 12 juin : pupilles inégales, la gauche plus large, ne réagissent pas à la lumière et réagissent faiblement à l'accommodation, absence de convergence.

La ponction lombaire donne issue à un liquide clair sous forte pression. Ce liquide, riche en albumine, révèle une abondante lymphocytose.

L'examen des différents appareils a donné les renseignements suivants : appareil circulatoire : pouls, 100 pulsations; tension, 16,5; appareil respiratoire normal; appareil digestif, état saburral; appareil urinaire, ni sucre, ni albumine dans les urines.

Il nous faut signaler des troubles intéressants des fonctions hépatique et ovarienne.

Le trouble dans le fonctionnement du foie est révélé par l'épreuve de la glycosurie alimentaire. Le sucre, 150 grammes de glucose, passe dans les urines deux heures après l'ingestion; on en trouve encore des traces dix-huit heures plus tard. La fonction ovarienne est troublée, car la malade n'a pas eu ses règles depuis huit mois.

Enfin, la radiographie, pratiquée par M. Infroit, nous a montré qu'il n'existait aucun trouble dans l'ossification du squelette.

Depuis une vingtaine de jours, la malade ne boit plus toute seule; on est obligé de la gaver. Nous avons cru le premier jour être en présence d'une manifestation de négativisme; mais en l'observant de plus près, on voit que la malade ne *sait* plus boire.

Nous avons été amenés alors à rechercher si notre malade ne présentait pas ces manifestations apraxiques déjà signalées chez les paralytiques généraux.

Figure 1

Figure 2

H. Delarue, Éditeur

Photographies de Mlle K... (*Observ. V*) peu de temps après son admission à la Salpêtrière.

Recherche de l'apraxie. — Cette recherche a été particulièrement difficile, étant donné l'état mental de la malade. Il nous a été impossible d'user d'une méthode rigoureuse envers un sujet dont l'état démentiel s'accuse, on peut le dire, tous les jours. La malade ne fait aucune attention à ce qu'on lui demande, et souvent elle refuse de répondre. Il est particulièrement difficile de savoir si elle a de l'*agnosie*.

Cependant, par la vue, puis par le toucher, elle reconnaît des pièces de 5 et 10 centimes; elle dit : un sou, deux sous. Si on lui montre les deux pièces ensemble, elle dit trois sous. Elle reconnaît aussi une bague, une clef. Pour les autres objets, elle ne prononce pas leur nom, mais fait un signe affirmatif lorsqu'on les nomme.

Le défaut d'initiative paraît manifeste. Lorsqu'on lui met un objet dans la main, elle ne le palpe pas; on est obligé de mobiliser ses doigts.

L'apraxie motrice s'est manifestée au cours des exercices suivants :

Boire un verre de lait. — La malade saisit le verre maladroitement et le porte à ses lèvres; au lieu d'avaler, elle fait avec sa langue des mouvements qui projettent le lait au dehors.

Une autre fois, la malade saisit le verre et commence par se laver les doigts dans le lait. Ensuite, elle porte le verre à ses lèvres. Le lait est aspiré sans que la langue intervienne dans la déglutition, et la malade avale de travers.

Entre chaque gorgée, elle fait exécuter au verre un mouvement de rotation sur lui-même.

Ouvrir la bouche, fermer les yeux. — Ces actes sont bien exécutés.

Tirer la langue. — La malade ouvre la bouche, grimace et pousse des cris inarticulés. Parfois elle porte ses doigts à sa langue, comme si elle voulait ainsi la tirer.

Donner une poignée de main. — Tout le membre supérieur se meut dans des contorsions choréiformes. La malade offre le dos de la main, l'avant-bras, le coude, mais jamais la paume de la main.

Ces troubles sont aussi nets à droite qu'à gauche, comme d'ailleurs ceux qu'il nous reste à signaler.

Allumer une allumette. – La malade frotte l'allumette sur la boîte, mais elle la tient si bas qu'elle se brûle les doigts.

Toucher son nez. — Elle touche ses oreilles.

Couper du papier avec des ciseaux. — Elle prend les ciseaux et les ouvre en saisissant les parties tranchantes. Elle ne coupe pas le papier, alors même que l'acte est exécuté devant elle.

Écrire son nom. — Elle prend le crayon à l'envers, puis le met en bonne position. Elle trace alors sur le papier des traits informes, et il semble qu'elle ait une tendance à écrire de droite à gauche.

D'autres actes, ouvrir un porte-monnaie, mettre un anneau à son doigt, etc., sont exécutés après quelques hésitations.

L'intelligence de la malade n'a pas complètement disparu; quelques exemples nous le prouvent.

Si on lui fait des propositions absurdes, se noyer, se brûler le pied, elle répond : non en riant, donnant l'impression qu'elle comprend que ce n'est pas sérieux.

Si on lui donne un livre renversé, elle le met à l'endroit, et cela plusieurs fois de suite. Elle reconnaît son nom, et si on écrit son nom patronymique, elle dit : « C'est papa. »

Il y a donc encore chez elle quelques associations d'idées.

De juillet en octobre, la malade parut s'améliorer au point de vue mental, les signes physiques restant les mêmes.

La ponction lombaire ne montra alors qu'une très légère lymphocytose.

En janvier 1909, elle eut une très violente crise d'agitation qui dura pendant trois semaines. La ponction lombaire décela une très forte lymphocytose; l'état démentiel s'est fortement aggravé depuis ce moment.

En mars, la désorientation est complète; la lecture et l'écriture sont complètement impossibles, le gâtisme fréquent. Il paraît y avoir encore un certain degré d'apraxie (ciseaux, allumettes, etc.). Il existe une hémiplégie droite avec exagération des réflexes et signe de Babinski; on ne peut préciser à quelle date exacte remonte le début de cette hémiplégie. On constate l'inégalité pupillaire, la pupille gauche étant plus grande et irrégulière, et le signe d'Argyll Robertson bilatéral. La malade quitte mon service au mois d'avril 1909.

II. — Symptomatologie

La paralysie générale juvénile possède la plupart des traits de la paralysie générale de l'adulte, et c'est précisément la ressemblance saisissante des aspects cliniques sous lesquels se présente la méningo-encéphalite diffuse aux différents âges de la vie qui permit à Clouston[1], Turnbull[2], Wiglesworth[3] et surtout Régis[4], de réunir dans le même cadre la démence paralytique de la puberté et celle de l'âge adulte.

Toutefois, il n'y a point d'identité absolue au point de vue clinique entre la forme juvénile de la paralysie générale et la forme commune qui frappe l'individu à l'âge moyen de la vie ; la raison en est que, dans le premier cas, la maladie évolue sur un sujet dont le développement physique et intellectuel n'est pas parachevé et qu'en conséquence, on note, outre les troubles divers de déficit psychique, un arrêt de développement des facultés de la sphère mentale et parfois aussi de certaines parties du corps dont le développement est sous la dépendance de l'innervation cérébro-spinale. Mon intention n'est pas d'analyser par là même les différents symptômes qui caractérisent la paralysie

1. Clouston. *Journ. of mental science*, oct. 1877.
2. Turnbull. *Journ. of mental science*, oct. 1881.
3. Wiglesworth. *Journ. of mental science*, juillet 1883.
4. Régis. *Encéphale*, 1883.

générale, mais seulement de montrer les caractères particuliers qu'affecte la maladie quand elle frappe un adolescent.

Et d'abord, la méningo-encéphalite paralytique n'atteint pas indifféremment tous les sujets ; les plus souvent lésés sont ceux dont une tare physique ou cérébrale a amoindri la résistance vitale.

Nombreux sont les cas où la paralysie générale vient atteindre un imbécile, un arriéré intellectuel, voire même un idiot, un épileptique et surtout un syphilitique héréditaire portant les stigmates classiques aujourd'hui et qui, à première vue, le font reconnaître.

Les symptômes prémonitoires de la paralysie générale sont assez particuliers pour qu'un clinicien exercé puisse en reconnaître la gravité ; ce sont des vertiges ou de simples étourdissements avec obnubilation intellectuelle, une céphalalgie persistante ou une insomnie de longue durée qui, selon Vrain [1] et Théry [2], pourraient se prolonger de quelques semaines à plusieurs mois avant l'apparition des troubles de l'intelligence.

Certains auteurs, en particulier Savage[3], Clouston, Régis, sont attiré l'attention sur des phénomènes pathologiques fréquemment observés chez les sujets sur lesquels doit se développer une méningo-encéphalite : congestions oculaires, suppuration des conjonctives, éruptions récidivantes d'acné, céphalées à répétition ; je me hâte d'ajouter que ces perturbations sont en grande partie sous la dépendance de la diathèse syphilitique.

Souvent, dès sa phase de début, la maladie se traduit par des troubles intellectuels : une fatigue cérébrale rapide et inusitée, de l'apathie, un affaiblissement de la mémoire, la disparition des sentiments affectifs, un obscurcissement de l'intelligence qui, bien souvent, est révélé aux parents par l'instituteur ou l'éducateur de l'enfant. C'était le cas pour quatre des cinq malades dont je rapporte ici l'observation, particulièrement pour le premier, C..., tandis que chez le deuxième, ce furent surtout les manifestations somatiques qui attirèrent l'attention : courbature, épuisement musculaire rapide.

Dans certains cas les premiers phénomènes sont d'ordre paralytique ; c'est un ptosis, une paralysie isolée d'un oculo-moteur, d'un nerf crânien, VIIe paire par exemple (Janssens et Mees[4]), ou encore une véritable hémiplégie.

Quoi qu'il en soit, et que la maladie s'accuse par des perturbations physiques ou psychiques, bientôt des symptômes plus graves font leur apparition. Ce peuvent être d'abord, et cela avec une fréquence dont je vous signale l'importance, les signes d'une lésion cérébrale en foyer, particulièrement les crises

1. Vrain. *Thèse de Paris*, 1887.
2. Théry. *Gaz. hebdomad.*, juin, 1898.
3. Savage. *Journ. of ment. science*, 1888.
4. Janssens et Mees. *Journ. f. Psych. u. Neur.* Bd XI. h. 4 et 5, 1908.

épileptiformes ou apoplectiformes[1]. Brusquement, sans que rien puisse faire prévoir un semblable accident, le petit malade qui, jusque-là, n'avait présenté qu'un minimum de symptômes, est frappé par un ictus accompagné d'obnubilation psychique transitoire ou de perte complète de la connaissance d'une durée variable laissant à sa suite une monoplégie ou une hémiplégie ; parfois, les phénomènes paralytiques sont remplacés par une crise d'épilepsie jacksonienne qui peut s'étendre à tout le corps et ainsi simuler l'épilepsie essentielle. Ces faits sont d'autant plus importants à connaître que la paralysie générale se développe parfois chez des épileptiques (Marchand) et qu'un observateur insuffisamment prévenu peut mettre sur le compte de la névrose la déchéance intellectuelle, alors qu'en réalité, elle est tributaire d'une affection surajoutée : la méningo-encéphalite. Les crises d'épilepsie jacksonienne de la phase de début de la paralysie générale juvénile peuvent ne pas prendre la forme motrice, mais affecter le type sensitif, ainsi que j'ai eu l'occasion d'en observer un bel exemple[2]. Il s'agissait d'une jeune fille de douze ans chétive et de petite taille, issue d'un père alcoolique et portant les stigmates oculaires indiscutables de la syphilis héréditaire. Fort intelligente jusqu'à neuf ans, elle fut prise à onze ans d'attaques répétées d'épilepsie sensitive limitée à un côté du corps et se traduisant par d'intenses fourmillements ; jamais on ne put noter de phénomènes convulsifs. Cette malade succomba à l'âge de treize ans après avoir présenté le tableau complet de la paralysie générale et l'autopsie me permit de confirmer le diagnostic de méningo-encéphalite diffuse d'origine syphilitique. Un malade observé par Legrain[3] présenta un tableau clinique fort analogue ; chez ce malade, cependant, aux sensations douloureuses de fourmillement s'ajoutaient quelques secousses convulsives.

Les phénomènes moteurs, au lieu de se manifester à grand tapage, peuvent évoluer insidieusement, à bas bruit ; je rappellerai le cas du malade de Clouston chez qui la paralysie générale préluda par une perte de connaissance bientôt suivie d'un affaiblissement progressif des facultés intellectuelles et le cas de Strümpell[4] qui a trait à un enfant de treize ans où le premier phénomène pathologique consista en une attaque apoplectique, suivie d'une parésie légère du côté droit accompagnée de symptômes psychiques : paresse, inattention, puérilité.

En général, peu après l'apparition de semblables phénomènes, on assiste à l'affaiblissement graduel des facultés intellectuelles. L'intelligence s'obscur-

1. Marchand. *Congrès de Limoges*, août 1901.
2. Raymond. *Sem. médic.*, 1900.
3. Legrain. *Annales de la Polyclinique de Paris*, 1893.
4. Strumpell. *Neurolog. Centralbl.*, 1888, n° 5.

cit, le jugement devient incertain, la mémoire se trouble et présente de grossières lacunes rendues évidentes par les oublis répétés du malade et les erreurs saisissantes du calcul élémentaire. En même temps, le caractère se modifie et la suractivité de l'intelligence qui peut avoir marqué le début de la maladie fait place à une apathie, une torpeur pathognomoniques.

Le second des malades dont je rapporte l observation présenta justement à un haut degré cette perturbation du caractère et, de doux et laborieux qu'il était, il devint coléreux et irritable à l'extrême, en même temps que faiblissait son intelligence. En somme, la démence s'installe chez l'adolescent d'une manière assez analogue à celle de l'adulte et sans que les sujets dont l'autocritique est rapidement abolie aient le moindre souci de cette déchéance des facultés psychiques. La maladie toutefois se différencie assez nettement de ce qu'elle est chez l'adulte, en ce sens qu'elle ne s'accompagne qu'exceptionnellement de phénomènes délirants. Et cela se conçoit si l'on songe que les conceptions délirantes d'un sujet ne sont faites que de matériaux psychiques lentement emmagasinés dans le cerveau et que le cerveau d'un enfant en est infiniment moins riche que celui d'un adulte. C'est donc sous la forme de démence simple et démence stupide si l'on veut, qu'évolue la paralysie générale de l'adolescent. Cependant, si les délires avec quelque envergure ne se rencontrent pas, on peut néanmoins observer, sinon un véritable délire, du moins des tendances délirantes surtout dans le sens mégalomaniaque. C'est ainsi que D... paraissait avoir une assez bonne opinion de lui-même et qu'il affirmait bien haut lorsqu'on l interrogeait qu'il avait un « bon coffre » et qu'il était fort. Les idées de grandeur ont été relevées dans un grand nombre de cas de paralysie juvénile, du moins à l'état d'ébauche ; les malades de Vogt et Frank disent qu'ils sont très heureux, possesseurs de grandes richesses, d'une beauté incomparable, mais, ainsi que le fait très justement remarquer Babonneix[1], ces conceptions délirantes ne vont jamais très loin, ce sont de petites idées de grandeur en général niaises et puériles.

Plus rarement, l'état psychique se teinte de mélancolie ou d'hypocondrie, d'idées de persécution, de culpabilité, de damnation (Bjelakow, Westphal[2]). Ainsi donc, je le répète, la paralysie générale de l'adolescent se présente sous la forme d'une démence simple, globale et progressive, à laquelle, exceptionnellement, s'ajoutent quelques vagues idées délirantes mégalomaniaques, toujours sans grande consistance, n'allant dans aucun cas jusqu'au délire systématisé.

1. Babonneix. Les idées de grandeur dans la paralysie générale du jeune âge. (*Revue des mal. de l'enf.*, févr. 1906.)

2. Westphal. *Charité Annalen.*, 1893.

Les symptômes physiques sont à peu près les mêmes que ceux de l'adulte : tremblement des mains, particulièrement marqué chez mon premier et mon troisième malades, des lèvres, de la langue, contractions fibrillaires et fasciculaires de la musculature de la face, etc. Les mouvements sont incoordonnés, gauches et maladroits ; cette incoordination motrice, si elle porte sur les membres inférieurs, peut simuler celle des tabétiques ; mais, en général, contrairement à ces derniers, les paralytiques généraux présentent un état spasmodique plus ou moins accusé qui donne à leur démarche une allure très particulière ataxo-spasmodique. Le tremblement et l'ataxie se révèlent également et surtout lorsque le malade parle ou écrit. L'écriture est irrégulière, formée de lignes sinueuses et inégales ; la parole est embarrassée, les syllabes sont scandées, souvent sautées, parfois enfin, le langage verbal est réduit à un bredouillement incompréhensible.

On distinguera soigneusement les troubles moteurs d'avec l'apraxie ; celle-ci, qui ne semble pas exceptionnelle chez l'adulte, peut se rencontrer également dans la paralysie générale juvénile. J'ai pu nettement la mettre en évidence dans un cas (Observation V).

Il va sans dire que chez de pareils malades la recherche des troubles apraxiques est délicate et qu'il faut tenir compte des troubles intellectuels qui peuvent empêcher le malade de saisir exactement les ordres qu'on lui demande d'exécuter. Aussi n'est-il plus possible de constater cette apraxie quand la déchéance intellectuelle est très prononcée.

Notons que la parole et l'écriture montrent aussi le degré d'affaiblissement de l'intelligence par le décousu des phrases, les fautes d'orthographe, l'omission des mots.

Les réflexes tendineux sont, dans certains cas, abolis, mais le plus généralement exaltés ; cette variabilité dans l'état des réflexes est en rapport avec la diversité des lésions spinales sur lesquelles j'aurai à revenir à l'anatomie pathologique. Les réflexes cutanés sont faibles, le signe de Babinski a été rencontré dans les cas où, à la suite d'un ictus apoplectique, une hémiplégie s'est produite.

Les organes des sens le plus souvent atteints sont indiscutablement les organes de la vue : l'atrophie de la pupille et du nerf optique se traduit par une amblyopie progressive qui, plus ou moins tôt, se termine par l'amaurose totale ainsi que l'a montré Bachmann [1] ; on relève fréquemment aussi une ophtalmoplégie interne progressive dont le signe d'Argyll Robertson est une des manifestations et dont l'aboutissant est l'immobilité pupillaire totale.

Les troubles de la sensibilité générale sont plus difficilement appréciables

1. Bachmann. *Deutsch. Méd. Woch.*, 1907, p. 2163.

à cause de l'état mental du sujet dont les réponses doivent être tenues pour suspectes. Les perturbations portant sur le domaine de la sensibilité sont d'ailleurs assez rarement observées ainsi que le remarque Bachmann qui, dans cinq cas soigneusement étudiés, n'a pu une seule fois les mettre en évidence. Des phénomènes douloureux, des paresthésies sont moins exceptionnellement relevés; souvent les malades se plaignent de douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, de névralgies dans la sphère du trijumeau ou encore de crises pénibles de fourmillements dans la moitié du corps : j'ai déjà montré que ces symptômes sont d'origine corticale et remplacent l'épilepsie motrice.

La céphalalgie est surtout dans le jeune âge un symptôme précoce; intense et tenace, elle a son siège au niveau du frontal ou de l'occipital.

Certains auteurs, A. Voisin en particulier, ont noté que la température du dément paralytique était le plus souvent au-dessous de la normale et présentait parfois des ascensions brusques et transitoires en rapport, soit avec un trouble des centres de la thermogénèse, soit avec une infection surajoutée. A la période cachectique, la température s'abaisse extrêmement parfois, ainsi que l'ont montré Joffroy, A. Voisin, Kræpelin ; J. Voisin, R. Voisin et Rendu[1], ont tout récemment rapporté une observation remarquable à cet égard. Il s'agissait d'un enfant de quinze ans, paralytique général, qui succomba dans le marasme accompagné d'une hypothermie extrême durant douze jours; le thermomètre accusait seulement 30°,5.

Les auteurs attribuent à une lésion bulbaire cette hypothermie rare à un tel degré.

Pendant que s'accomplit progressivement la déchéance intellectuelle et somatique, on remarque un arrêt dans le développement de l'individu : les signes de la puberté ne se manifestent pas ou rétrogradent s'ils avaient fait leur apparition ; la menstruation fait défaut, les seins et les organes génitaux ne se développent pas (Joffroy), les aisselles et le pubis restent glabres, au point de vue physique les sujets restent des infantiles[2] s'ils ne l'étaient déjà du fait de leur tare héréditaire. Tout récemment, Joffroy[3] a insisté sur le défaut de développement du squelette osseux chez les paralytiques généraux adolescents et montré que chez ceux-ci la radiographie permettait de constater la persistance anormale des cartilages d'accroissement, l'absence de soudure des points d'ossification secondaire à la diaphyse. Ces troubles dans l'ossification ont été retrouvés dans un cas récent par Régis[4]. Ils ne sont toutefois pas

1. J. Voisin, R. Voisin et Rendu. *Bulletins de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1907, p. 905.
2. Raymond. *Loco citato*.
3. Régis. *L'Encéphale*, 10 février 1909.
4. Joffroy. *L'Encéphale*, 1908.

constants; ils n'existaient pas chez ma dernière malade. (Observ. V, pl. XXX, fig. 2.)

L'évolution de la paralysie générale de l'enfant est progressive au même titre que celle de l'adulte, les régressions ou seulement les rémissions y sont rares : lorsque le processus subit un temps d'arrêt, la rémission est de courte durée, bientôt suivie d'une rechute, ainsi qu'en témoignent les observations de Carrier et de Carle[1], de Jouschenk[2]. Il est de règle de voir la déchéance physique et psychique s'effectuer sans arrêt et de voir les malades succomber dans le gâtisme, emportés par une infection dont le point de départ est une escarre ou une tuberculose rapidement généralisée[3].

Formes cliniques. — Je n'insisterai pas sur les diverses modalités que peut affecter la paralysie générale chez l'adolescent. Suivant la prédominance de certains symptômes, la rapidité ou la lenteur de son évolution, la méningo-encéphalite revêtira la forme *tabétique, congestive, épileptique*. Ces dénominations sont assez claires par elles-mêmes pour n'avoir pas besoin d'être expliquées. Je rappellerai seulement la rareté de la forme délirante si fréquemment observée chez l'adulte.

Dans la forme *tabétique*, les troubles moteurs peuvent prédominer sur les troubles intellectuels ; la démarche est raide, lourde, trémulante et trébuchante ; les pas sont inégaux, disproportionnés, les jambes sont lancées maladroitement et inégalement d'un pas à l'autre. Loin de suivre la ligne droite, le malade festonne et oscille sur lui-même. La complexité des troubles de la marche s'explique si l'on songe que chez de tels malades les cordons postérieurs ne sont pas seuls lésés, mais que la dégénérescence frappe aussi les faisceaux cérébelleux et les voies motrices centrales.

Le désordre moteur, bien que moins accusé, est néanmoins facile à mettre en évidence au niveau des membres supérieurs. La main plane avant de prendre un objet, les doigts sont agités de mouvements involontaires de flexion et d'extension. L'incoordination et le tremblement peuvent être accusés au point d'empêcher le malade d'écrire un mot et même de manger seul.

Les réflexes tendineux qui sont souvent exagérés peuvent être abolis.

Parfois les symptômes de la série tabétique sont plus accentués : abolition complète de tous les réflexes tendineux, anesthésie des nerfs à la pression, anesthésies cutanées, ataxie marquée. Il s'agit alors de taboparalysie.

Dans la forme *épileptique*, les sujets entrent dans la paralysie générale par des convulsions généralisées d'emblée ou localisées, du moins

1. Carrier et Carle. *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes*. Toulouse, 1897.
2. Jolschenk. *Thèse de Varsovie*, 1896.
3. Raymond. *Loco citato*.

FIGURE 1

FIGURE 2

H. DELARUE, Editeur

Radiographies des mains du malade de l'observation IV (fig. 1) et de l'observation V (fig. 2). — Pas de troubles de l'ossification ; le malade de la fig. 1 n'est âgé que de 13 ans.

au début de la crise, soit à un membre, soit à un segment de membre. On pourrait croire à une épilepsie essentielle protopathique, mais l'apparition rapide d'un affaiblissement intellectuel vient montrer que l'affection est plus grave et qu'il s'agit de paralysie générale progressive.

Diagnostic

Ainsi que je l'ai montré, le tableau clinique de la paralysie générale juvénile est assez expressif dans la majorité des cas, pour qu'il soit relativement facile de ne pas la méconnaître et aussi de la différencier d'avec les affections cérébrales de l'enfance.

Mais avant d'envisager le diagnostic différentiel de la paralysie générale juvénile avec les états organiques de l'adolescence, il est nécessaire de passer rapidement en revue diverses manifestations névropathiques qui peuvent la simuler. Ces affections, en effet, à un moment donné de leur évolution, peuvent en imposer pour une maladie organique, et, en particulier, la méningo-encéphalite, et c'est seulement par une analyse précise des symptômes dans l'un et l'autre cas qu'il est possible de les distinguer.

Je veux parler ici des phénomènes hystériques et hystéro-neurasthéniques. Cette question, si simple en apparence, est parfois des plus délicates à résoudre, d'autant que parfois, aux perturbations purement fonctionnelles, viennent se superposer des désordres organiques ainsi que l'ont montré A. Marie[1] et Rey[2].

Pour n'être pas exceptionnelle chez l'enfant ou l'adolescent, l'*hystérie* arrive bien rarement à simuler, même grossièrement, la paralysie générale ; la tendance que les anciens auteurs avaient de rattacher à la névrose les accidents psychiques extravagants et inexplicables a aujourd'hui disparu depuis que l'on sait qu'il n'existe pas de folie hystérique, et que les cas étiquetés autrefois ainsi doivent être rattachés à une paralysie générale ou à une démence précoce plus ou moins entachées d'hystérie.

L'adjonction de phénomènes hystériques vient parfois modifier, en effet, le tableau clinique de la méningo-encéphalite et peut, dans quelques cas, rendre le diagnostic hésitant.

L'incertitude ne saurait être de longue durée même dans les cas les plus difficiles ; la permanence des troubles intellectuels, l'existence de signes physiques essentiellement différents de ceux qui caractérisent l'hystérie, permettent d'éliminer la névrose pure ; la constatation de nombreux éléments figurés

1. A. Marie. Paralysies générales et névroses. (*Soc. méd. psych.*, 26 janvier 1903.)
2. Rey. Crises hystériques chez une paralytique. (*Ann. méd. psychol.*, 1885.)

dans le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire suffirait à elle seule pour fixer un diagnostic incertain.

La *neurasthénie* de l'enfance ne détermine jamais le déficit intellectuel qui caractérise la paralysie générale : les malades sont émotifs, troublés pour les motifs les plus insignifiants, mais leur jugement, leur raisonnement, conservent une parfaite netteté. Si donc le diagnostic des états neurasthéniques de l'adolescent avec la démence paralytique est, en général, facile à poser, il n'en est pas de même avec une autre névrose très fréquente : l'*épilepsie*.

Celle-ci peut, lorsqu'elle s'accompagne de fréquentes attaques, aboutir à un état démentiel plus ou moins profond. Mais, dans ce cas, l'examen somatique, en montrant l'absence des signes physiques de la paralysie générale et l'étude de l'évolution de la maladie, permettront d'exclure la méningo-encéphalite. Il s'en faut, toutefois, que l'existence de crises convulsives avant l'apparition de la démence soit suffisante pour trancher la question ; la méningo-encéphalite peut, avant de provoquer l'affaissement intellectuel, déterminer des phénomènes convulsifs intenses et cela pendant plusieurs mois.

A l'époque de la puberté, se produisent des modifications profondes dans la sphère psychique, et celles-ci peuvent être assez marquées pour évoquer l'idée d'une paralysie générale au début ou d'une démence précoce. Plus fréquentes dans le sexe féminin, ces perturbations se traduisent par des changements de l'humeur, des modifications du caractère qui devient irritable, défiant, des idées qui prennent une teinte triste, hypocondriaque ou mélancolique. L'observation rapportée par Deny[1] est un exemple très démonstratif de l'importance de ces troubles de la puberté. Il s'agissait d'une jeune fille chez laquelle survinrent assez vite une dépression psychique, un abattement cérébral accompagné d'idées mélancoliques, qui pouvaient d'autant plus en imposer pour un état organique que les lettres de cette malade dénotaient un décousu et un manque de jugement remarquables. Transplantée dans un milieu favorable, cette jeune malade vit ses troubles mentaux disparaître assez vite et définitivement.

En dehors de leur évolution, ces *troubles mentaux liés à l'évolution pubérale* ont des caractères suffisamment nets pour ne pas être confondus avec ceux de la paralysie générale.

Il ne s'agit pas, en effet, je le répète, d'un affaiblissement global de l'intelligence, avec perte précoce de l'auto-critique, mais plutôt d'un désordre superficiel des idées et du raisonnement avec parfois une teinte mélancolique ou hypocondriaque ; les sentiments affectifs sont parfaitement conservés, ce qui n'est pas toujours le cas à beaucoup près, dans la paralysie générale. Enfin,

1. Deny et Roy. *La Démence précoce*. Baillière, 1902.

dans la règle, les malades restent entièrement conscients des troubles qui se passent en eux et s'en inquiètent.

Si les affections fonctionnelles qui atteignent le psychisme de l'enfant ou de l'adolescent sont assez différentes cliniquement de la paralysie générale, il n'en est pas toujours ainsi dans les maladies qui s'accompagent de lésions cérébrales plus ou moins grossières.

Le diagnostic est, dans certains cas, d'une très grande difficulté.

Je n'insisterai pas longuement sur les *troubles psychiques qui accompagnent les lésions cérébrales en foyer*; elles ne se rapprochent que d'assez loin de la paralysie générale. Lorsque, au cours de l'évolution des tumeurs de l'encéphale (néoplasmes tubercules, abcès, gommes), se montrent des symptômes dans la sphère intellectuelle, ceux-ci sont assez particuliers pour qu'on les rapporte à leur véritable cause.

Lorsqu'une des affections que je viens de rappeler débute par des troubles intellectuels ou en est accompagnée, le tableau clinique est le suivant : l'enfant devient irrascible, irritable ou apathique; l'intelligence devient moins vive, et le petit malade, qui, auparavant, s'intéressait au travail ou à ses jeux, devient indifférent à tout. A première vue, cet état de torpeur et de désintérêt peut prendre le masque de la paralysie générale, mais par un examen plus soigneux, il est facile de voir combien il y a loin de cet engourdissement de l'esprit à la démence paralytique. Dans le premier cas, le raisonnement, le jugement ne sont pas viciés, et, à de certains moments, il est possible de tirer le malade de sa torpeur, et ainsi de constater la régularité des processus intellectuels; dans le second cas, au contraire, le malade est devenu incapable de relier deux idées, d'édifier un jugement, d'enchaîner un raisonnement. S'il parle, c'est à tort et à travers et non pas avec cette lenteur qui caractérise l'idéation dans les tumeurs de l'encéphale. Ce diagnostic, fondé sur l'état du psychisme, est d'ailleurs confirmé par l'examen somatique. La stase papillaire, les signes généraux d'hypertension cérébrale (céphalée diffuse, vomissements, disjonction des sutures, déformations craniennes), les symptômes de compression plus ou moins localisée et se traduisant par des hémiplégies, des monoplégies, des paralysies des nerfs craniens, appartiennent aux tumeurs du cerveau et manquent dans la méningo-encéphalite paralytique.

Avant d'en finir avec le diagnostic des lésions circonscrites de l'encéphale accompagnées de troubles mentaux, il faut mentionner un diagnostic parfois des plus embarrassants : celui de la *syphilis du cerveau*. J'ai eu l'occasion d'en rapporter un exemple très démonstratif : il s'agissait d'une jeune fille de douze ans hérédo-syphilitique qui, intelligente jusqu'à l'âge de neuf ans, vit son intelligence baisser progressivement et présenta les signes classiques de la

paralysie générale, accompagnés de troubles moteurs dans les membres du côté droit, de nystagmus, de paralysies oculaires.

L'évolution des accidents montra qu'il s'agissait de paralysie générale greffée sur une syphilis cérébrale ancienne et l'autopsie vint confirmer ce diagnostic. Dans de pareilles conditions, où les symptômes relevant de processus localisés s'intriquent avec ceux qui relèvent d'une atteinte étendue à tout le cortex, l'hésitation est permise.

Dans les cas précis, il n'en est pas ainsi. La syphilis du cerveau a pour elle, outre les stigmates somatiques de la dystrophie héréditaire, les symptômes qui traduisent des lésions en foyer, hémiplégie, monoplégie, épilepsie jacksonienne, paralysies oculaires, etc. L'état mental est d'ailleurs différent de celui que produit la méningo-encéphalite diffuse et, en règle générale, la démence ne s'installe pas avec cette précocité et n'est pas, dès le début, aussi globale que celle de la paralysie générale.

Certains processus méningés, et, en particulier, ceux qui sont liés à l'évolution de la tuberculose, peuvent, quoique rarement, donner naissance à des symptômes voisins du syndrome paralytique ; l'évolution des accidents jointe aux caractères mêmes des troubles psychiques et somatiques ne permet pas une hésitation de longue durée, aussi ne m'y attarderai-je pas ici.

La *sclérose en plaques*, il est inutile de le rappeler, est susceptible de déterminer toute une série de phénomènes intellectuels dont l'intensité peut être telle qu'ils prennent le masque de la démence paralytique. Si, à un degré peu avancé, tout se borne à un changement de l'humeur, à une variabilité du caractère, dans les cas plus graves on peut constater un réel affaiblissement de l'intelligence. Si l'on ajoute à ce déficit psychique le tremblement des extrémités supérieures, les troubles de la parole, l'exaltation des réflexes tendineux, on comprend que parfois l'erreur ait été faite avec la paralysie générale. Cette erreur est d'autant plus excusable que quelquefois, à la sclérose corticale, s'ajoute un processus méningé plus ou moins actif (Philippe et Jonès).

Néanmoins, le diagnostic est possible entre les deux affections si l'on analyse attentivement et les troubles psychiques et les troubles somatiques. Les symptômes mentaux de la sclérose en plaques sont constitués par une émotivité excessive qui détermine des crises de pleurer ou de rire sans rapport avec la cause, par un état de puérilisme psychique, par de l'amnésie. l'idéation n'est pas pervertie totalement et le raisonnement et le jugement ne sont pas abolis ainsi que l'autocritique, comme dans la démence paralytique.

Les signes somatiques peuvent aussi être différenciés. La parole traînante, scandée de la sclérose multiple n'est pas assimilable à la parole bredouillée, confuse, du paralytique, dont les lèvres, les joues, la langue sont agitées de secousses fibrillaires ou fasciculaires; de même le tremblement, intentionnel

Figure 1

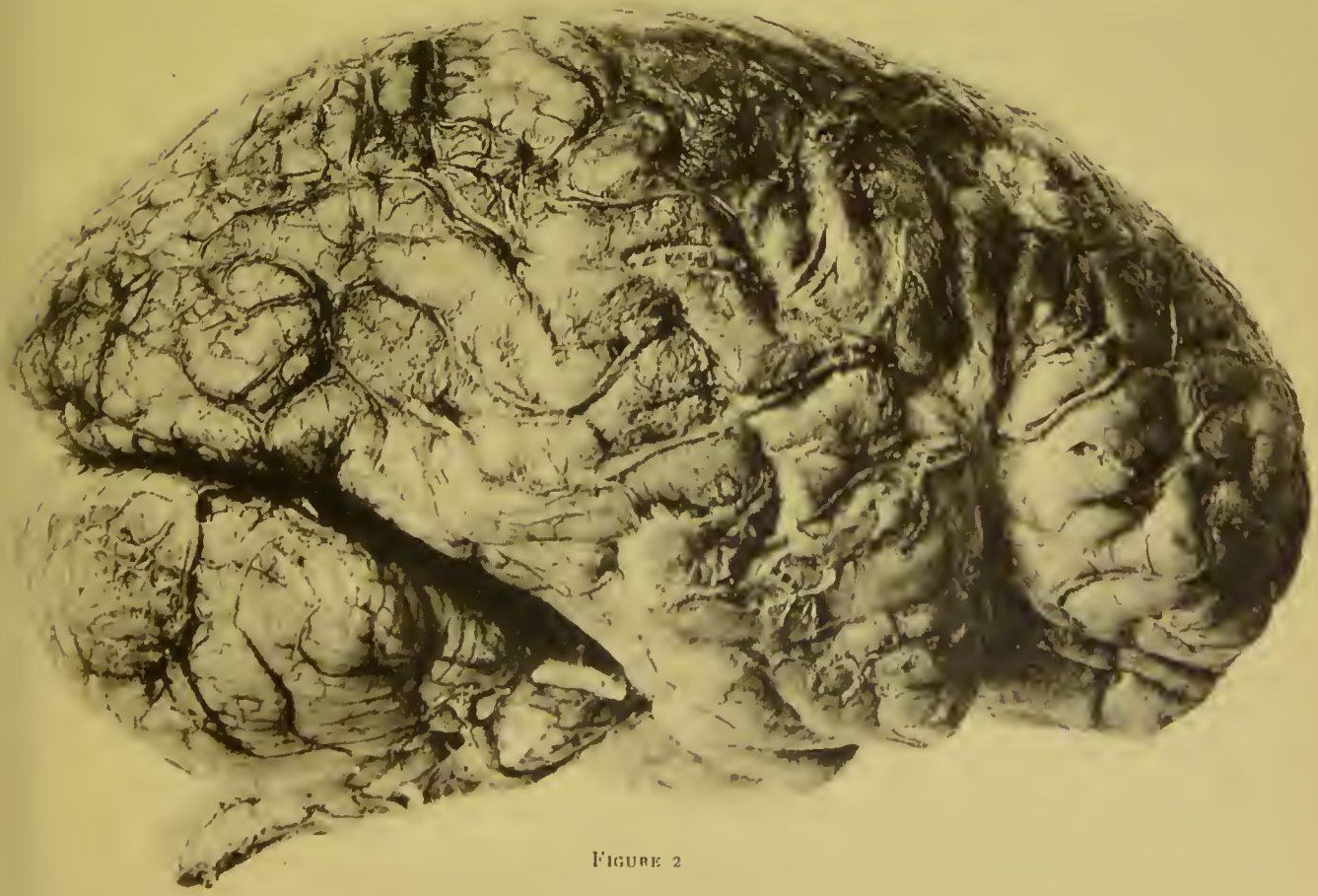


Figure 2

Méningo-encéphalite juvénile *(Cas I)*

H. Delarue, Editeur

dans la sclérose en plaques, se distingue bien du tremblement menu, irrégulier, à prédominance sur les extrémités du paralytique général. Je rappellerai d'ailleurs que la sclérose en plaques juvénile et surtout infantile est une affection peu fréquente.

Il existe une affection, très étudiée dans ces dernières années en France, grâce à la diffusion des idées de Kræpelin, qui peut être confondue avec la paralysie générale, je veux parler de la *démence précoce*. On comprend sous ce terme une psychose qui survient le plus souvent à l'époque de la puberté et dont l'aboutissant ultime est la déchéance complète des facultés psychiques. Mais la démence précoce de Kræpelin a une évolution qui se fait lentement et cette affection n'entraîne la mort du sujet qu'elle a frappé qu'au bout d'un temps souvent fort long et en tout cas qui se chiffre par années. La paralysie générale de l'adolescent, au contraire, précipite sa marche, brûle les étapes et parfois suit une évolution subaiguë, ainsi que l'ont constaté Marchand et Vurpas.

Mais ce n'est pas seulement par son évolution que la paralysie générale se différencie de la démence précoce; la méningo-encéphalite diffuse a pour elle un ensemble de symptômes somatiques qui sont absents dans la démence précoce, en particulier l'embarras de la parole, le tremblement, les paralysies transitoires; on peut y ajouter les modifications du côté des yeux : paralysies oculaires, signe d'Argyll Robertson, l'exaltation des réflexes tendineux, le phénomène des orteils.

Si l'on pousse plus loin l'analyse symptomatique, il est possible d'établir, rien que par les symptômes psychiques, une distinction entre la démence précoce et la paralysie générale. Et d'abord l'état démentiel est plus profond, plus global dans la paralysie générale; le dément précoce a pu garder presqu'intactes certaines notions abstraites qui, d'emblée, ont sombré chez le paralytique dément.

Dans sa phase de début, la démence précoce se caractérise par la perte des sentiments affectifs, tandis que la mémoire reste à peu près conservée. N'est-il pas de règle, au contraire, de rencontrer chez le dément paralytique une prédominance marquée des troubles de la mémoire et de l'intelligence, coexistant avec la conservation, parfois même l'exaltation des réactions affectives et morales. On le voit tour à tour anxieux et déprimé ou le visage rayonnant d'une joie exubérante; la physionomie du dément précoce reste d'ordinaire indifférente et sans expression. Rien ne l'émeut plus en dehors des appétits grossiers. Le paralytique général s'attache à vos pas, questionne, pleure ou rit à la vue des siens, le dément précoce garde un masque figé et sans vie.

Avant de terminer ce diagnostic différentiel, je rappellerai de grossières erreurs qu'il est facile d'éviter: je veux parler des affections congénitales

aboutissant à l'imbécillité, l'idiotie. Toutes ces affections se jugent facilement et point n'est besoin des anamnestiques, d'ailleurs pathognomoniques, pour les distinguer de la paralysie générale.

Dans les cas qui, malgré l'examen le plus minutieux, restent suspects, on est autorisé à pratiquer l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire. La présence d'éléments cellulaires : lymphocytes, polynucléaires parfois[1], est constante et précoce; elle fait au contraire défaut, ou ne revêt jamais la même intensité dans les affections qui simulent la démence paralytique. Si certains auteurs ont signalé de la lymphocytose au cours de la sclérose multiple ou de la démence précoce (Camus et Lhermitte[2]), celle-ci fait défaut dans la majorité des cas (Séglas, Nageotte, Dupré).

Anatomie pathologique et pathogénie.

Ainsi que je l'ai montré, la symptomatologie de la paralysie générale de l'adolescent se rapproche extrêmement de celle de l'adulte, et si les syndromes qui en sont les expressions cliniques varient par des nuances, le fond de la maladie reste le même, et l'évolution se fait de la même manière.

L'anatomie pathologique vient ici, d'accord avec la clinique, démontrer l'identité de nature de la démence paralytique de l'enfant et de l'adulte. Je m'appuierai pour cette étude des lésions de la méningo-encéphalite diffuse de l'adolescent sur les nombreux examens anatomiques relatés dans la littérature médicale et sur trois cas que j'ai récemment étudiés avec mon chef de laboratoire Lhermitte (observations 1, 2 et 4).

Le crâne présente des épaississements, et des zones d'amincissements irrégulièrement disposés et sans grand intérêt. Les altérations méningées sont au contraire frappantes et constantes (voir pl. XXXI, XXXII, XXXIII). La dure-mère est plissée, ratatinée, l'arachnoïde est épaissie, opalescente, surtout au voisinage des vaisseaux; ses mailles sont le siège d'une infiltration gélatineuse et œdémateuse. La lésion la plus caractéristique est constituée par l'adhérence anormale de la pie-mère à l'écorce cérébrale. Si l'on essaye de détacher cette membrane, on arrache en même temps des parcelles plus ou moins étendues de substance cérébrale, et on produit ainsi des érosions, des exulcérations pathognomoniques.

La substance grise apparaît ramollie, et la substance blanche piquetée de

1. Belin et Bauer. *Soc. méd. des hôpitaux*, janv. 1903.
2. Camus et Lhermitte. *Congrès de Pau*, 1905.

Figure 1

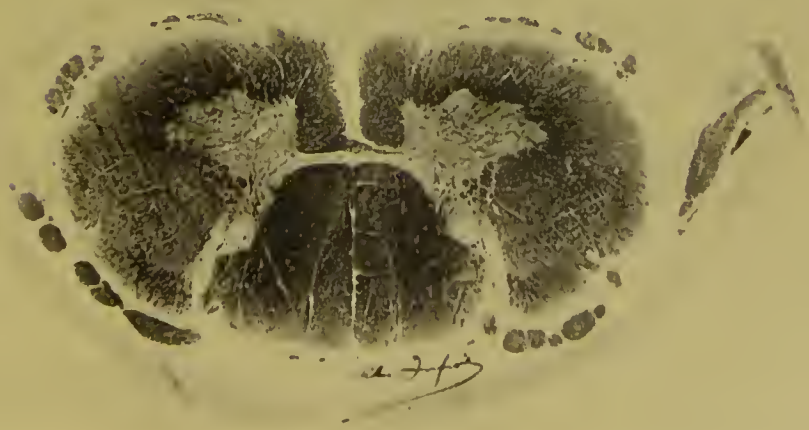


Figure 2

H. Delarue, Editeur

Méningo-encéphalite juvénile

Fig. 1. — Face antérieure de l'encéphale (*Cas I*).

Fig. 2. — Photographie de la moëlle cervicale (coloration au Weigert-Pal); dégénération légère des faisceaux de Goll et des faisceaux pyramidaux croisés (*Cas II*).

points hémorragiques; les ventricules sont dilatés et la membrane de l'épendyme granuleuse, comparable à une langue de chat.

Mais, pour intéressantes que soient ces constatations macroscopiques, c'est seulement complétées par l'examen histologique qu'elles peuvent servir à édifier le diagnostic de paralysie générale vraie.

Avant d'entrer dans le détail des faits, et d'aborder l'étude des lésions qui caractérisent la démence paralytique, il faut se rappeler cette notion fondamentale que, dans l'encéphalite paralytique, tous les éléments qui entrent dans la constitution du cerveau sont atteints. Nous aurons donc à étudier successivement les altérations du tissu neuro-épithélial : cellules et fibres nerveuses, éléments névrogliques, et du tissu mésodermique : vaisseaux sanguins et lymphatiques, méninges.

Les lésions qui portent sur les éléments neuro-épithéliaux sont, on le conçoit, les plus importantes au point de vue pathogénique, puisque c'est d'elles que dépendent les symptômes mentaux d'affaiblissement ou d'excitation.

Les cellules nerveuses de l'écorce cérébrale sont, en général, gravement lésées et cela dès le début de la maladie. Les méthodes récentes d'histologie nerveuse ont pu mettre en évidence les plus minimes modifications de ces éléments, et ainsi permettre de suivre pas à pas la série de leurs altérations dont le terme ultime consiste dans la destruction complète de la cellule nerveuse.

Étudiée à la phase initiale du processus destructeur, la cellule nerveuse offre peu de modifications au niveau de son corps cellulaire, mais déjà, avec la méthode de Golgi, on peut constater l'atrophie et l'abrasion des prolongements protoplasmiques; à cette période, le neurone a perdu ses rapports normaux et est revenu à la vie individuelle.

A une phase plus avancée, on constate, par la méthode de Nissl, des modifications profondes dans le corps cellulaire lui-même (voir pl. XXXIV). Celui-ci subit la fonte des corps chromatiques, se gonfle, se vacuolise, puis ses contours deviennent flous ou se plissent, et il ne reste plus autour du noyau qu'un peu de protoplasma mal coloré, souvent fragmenté. Parallèlement aux modifications de protoplasma, se produisent des changements dans la structure du noyau : la nucléole devient excentrique, puis disparaît; les bords du noyau s'estompent et on assiste à la fonte totale du noyau de la cellule nerveuse.

Au fur et à mesure que le protoplasma et le noyau de la cellule subissent ces altérations, le réseau intracellulaire des neurofibrilles présente des altérations indéniables. Les fibrilles, après l'imprégnation argentique, apparaissent fragmentées au début, puis ne se colorent plus.

En même temps que les cellules nerveuses subissent le processus destructeur, les éléments de soutien du système nerveux, les cellules et les fibres névrogliques, se multiplient parfois avec une intensité extrême, ce qui a donné

à penser à quelques observateurs que le début de la méningo-encéphalite se faisait par la prolifération névroglique.

Les cellules névrogliques qui normalement entourent les éléments nerveux se multiplient, certaines pénètrent dans l'intérieur des cellules pyramidales qui subissent un processus de phagocytose appelé neuronophagie ou mieux neurophagie (Marinesco[1]). Les cellules névrogliques prolifèrent aussi, intensément, au niveau de la partie superficielle de l'écorce, et forment un feutrage épais de fibrilles néoformées. Certains éléments deviennent extrêmement volumineux et présentent des prolongements épais; ce sont les cellules araignées des anciens histologistes.

Tandis que les cellules nerveuses s'atrophient et que les éléments névrogliques prennent un développement anormal, on constate parallèlement la disparition des fibres nerveuses de la substance grise d'abord, puis de la substance blanche des hémisphères cérébraux. Ainsi que Tuczeck l'a montré, la disparition des fibres tangentielles corticales est particulièrement accusée, et cela dès la phase initiale de la maladie, plus tard, le processus atteint les fibres radiées de l'écorce, puis celles du centre ovale lui-même.

Ces altérations des éléments nerveux et névrogliques, qui sont constantes dans toute paralysie générale, puisqu'elles commandent et expliquent la symptomatologie, je les ai retrouvées très accusées dans les trois cas que j'ai pu étudier.

Chez ces trois malades, l'atteinte du processus pathologique avait porté sur toutes les régions de l'écorce, et pouvait se reconnaître à tous les niveaux de la substance corticale. Les cellules nerveuses étaient diminuées de nombre, globuleuses, arrondies pour la plupart; elles avaient perdu leurs prolongements.

Le noyau, excentriquement placé, prenait les colorations basiques d'une manière diffuse, et le nucléole n'était pas visible; les éléments névrogliques étaient partout en prolifération, et de nombreuses cellules araignées se trouvaient dans la région sous-pie-mérienne.

Le réseau des fibres d'Exner, les systèmes radiaires et interradiaires étaient partout considérablement diminués.

En dehors de cette désagrégation progressive des éléments nerveux, on observe constamment une réaction intense du côté des éléments mésodermiques, méninges, vaisseaux, gaînes lymphatiques, tissu conjonctif. Dans les deux cas dont j'ai parlé plus haut, ce processus inflammatoire était extrêmement accusé.

A l'œil nu, les méninges molles étaient considérablement épaissies, et cela d'une manière diffuse aussi bien au niveau de la région frontale que des cir-

1. Marinesco. *Semaine médicale*, 1907.

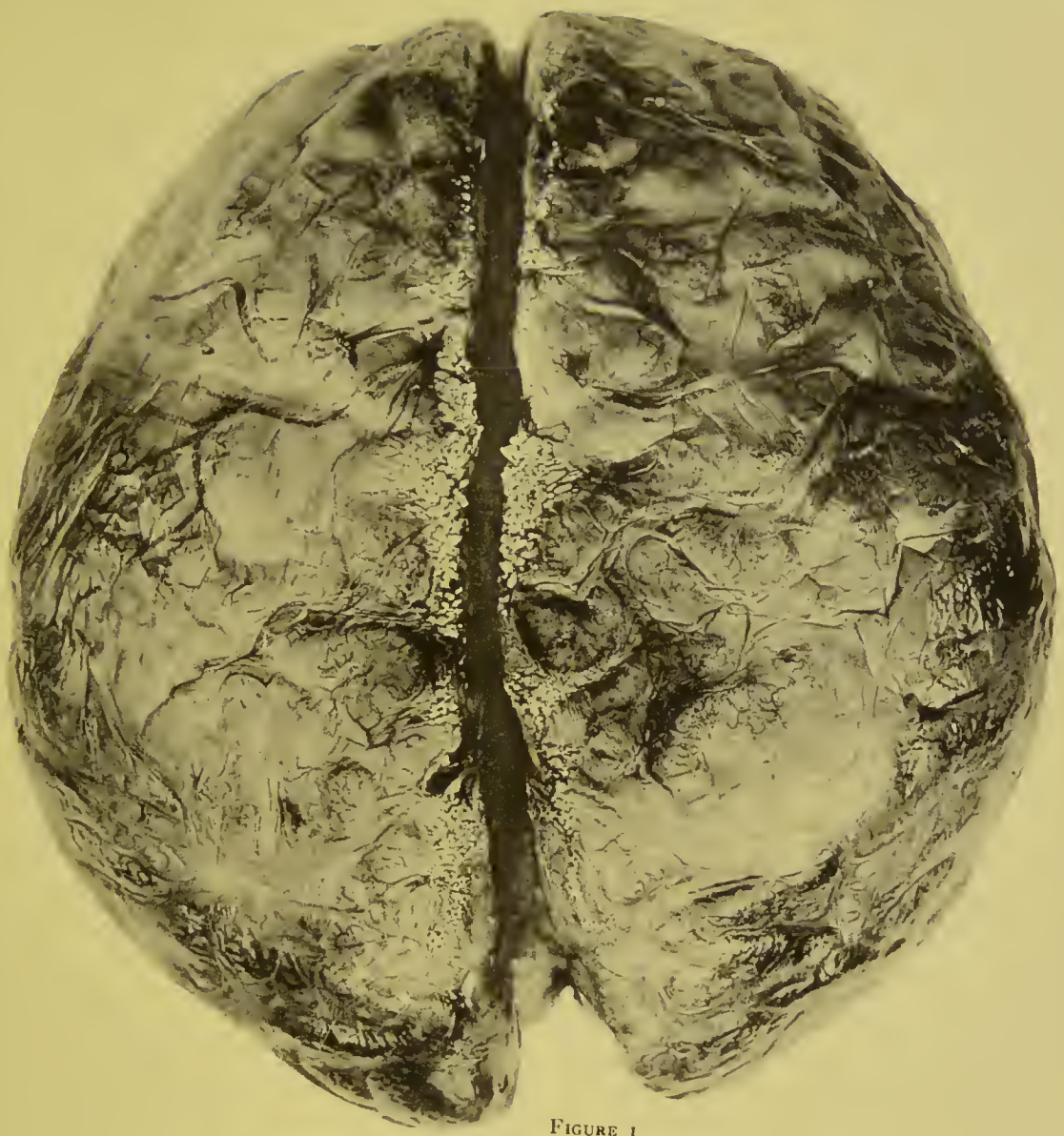


Figure 1

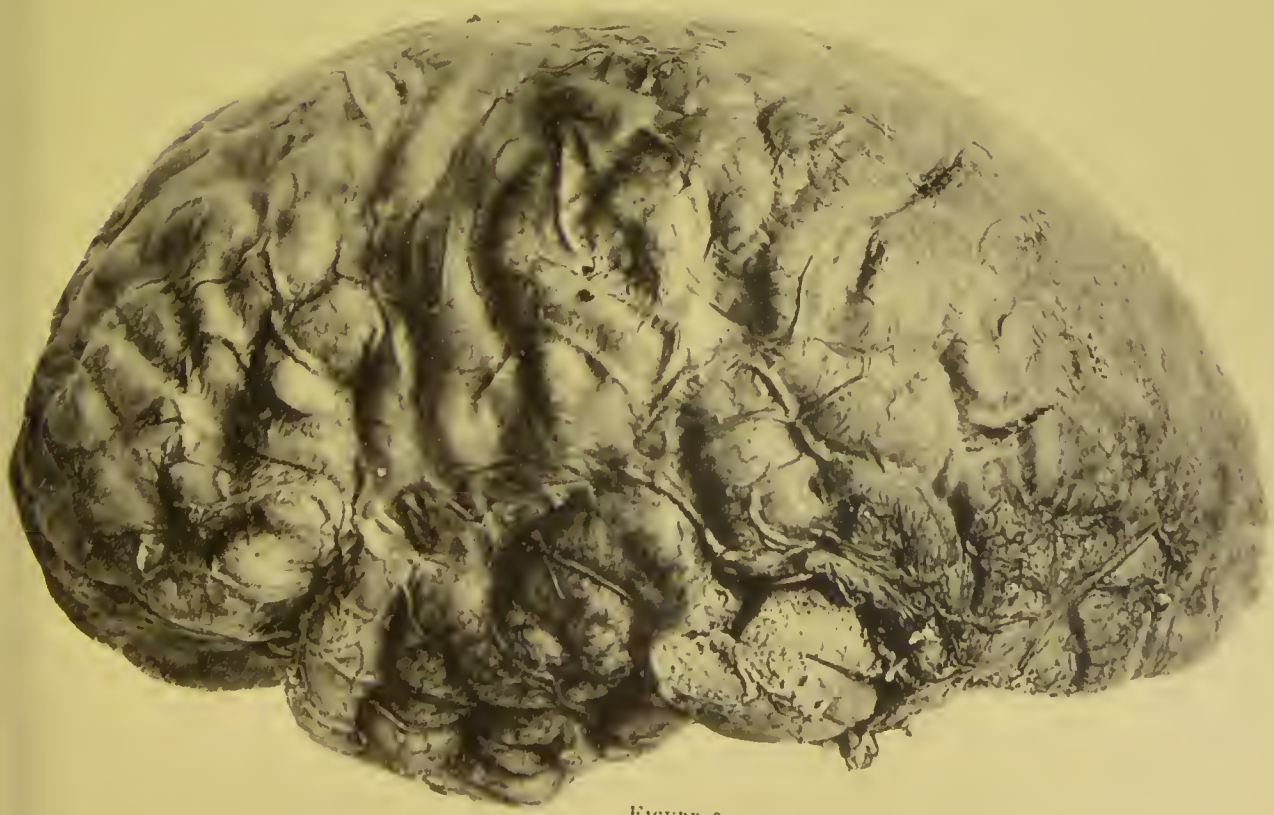


Figure 2

Méningo-encéphalite juvénile *(Cas II)*

H. Delarue, Editeur

convolutions temporo-occipitales ou rolandiques. J'ai déjà eu l'occasion de montrer que les lésions méningées pouvaient varier sensiblement au point de vue topographique et que le principe d'Alzheimer[1], suivant lequel la méningite atteindrait surtout le lobe frontal ou le lobe occipital, est souvent en défaut.

Au point de vue histologique, les lésions méningées sont faites sur le même type. Outre les altérations vasculaires sur lesquelles j'insisterai plus loin, on constate un épaississement et une multiplication des fibres conjonctives. Celles-ci forment plusieurs couches stratifiées entre lesquelles s'amassent de nombreux éléments cellulaires de même nature que ceux qui remplissent les gaines lymphatiques péri-vasculaires du cortex. Parfois, on rencontre des hémorragies et des thromboses vasculaires.

Les lésions vasculaires du cerveau des paralytiques sont à ce point constantes qu'aujourd'hui la majorité des auteurs admettent qu'elles constituent la marque de la paralysie générale.

Aussi bien chez le premier que chez le second malade, ces lésions de vascularite étaient très prononcées (voir pl. XXXV). Les vaisseaux issus du réseau pie-mérien qui s'enfonçent dans la substance grise corticale sont dilatés, leur gaine lymphatique est bourrée d'éléments cellulaires d'espèces différentes et qui peuvent être bien différenciés avec les nouvelles méthodes histologiques. L'infiltration cellulaire péri-vasculaire est constituée par des cellules rondes à protoplasma peu abondant et à noyau foncé, sans qu'on puisse distinguer de réseau chromatinien : ce sont les lymphocytes, des cellules plus volumineuses dont le caractère essentiel est de posséder un noyau séparé du protoplasma par une zone claire : les plasmazellen de Unna, des cellules à noyau bilobé dont le protoplasma contient des granulations basophiles métachromatiques : les mastzellen d'Ehrlich, enfin des éléments à noyau en bâtonnet : les stäbchenzellen de Nissl.

Il n'est pas rare non plus de voir, au milieu de cette infiltration, des hématies plus ou moins bien conservées dans leur forme ou des cristaux d'hématoïdine.

Dans quelques cas plus rares, certains éléments attirent l'attention. Ils sont constitués par une agglomération de sphérules réfringentes se colorant vivement par la fuchsine et résistant à la potasse, à l'alcool et à l'éther. Au centre de ces masses, dont l'aspect est assez celui d'une morula ou d'une mûre, les colorants mettent en évidence la présence d'un noyau en général déformé par la pression de ces sphérules, réunies elles-mêmes par un protoplasma

1. Alzheimer. L'histologie de la paralysie générale. (*Travaux du Laboratoire du professeur Nissl*, 1904.)

peu abondant. Décrites par Parkes Weber[1] dans la paroi d'un abcès chronique du cerveau (probablement une gomme syphilitique), elles ont fait l'objet d'un travail de mon chef de laboratoire Lhermitte[2], qui les considère comme le produit de la dégénérescence hyaline des éléments mésodermiques infiltrés autour des vaisseaux (voir pl. XXXVI).

C'est aussi l'avis de Perusini[3] qui, tout récemment, vient de faire paraître une étude sur ces éléments dans la paralysie générale. Chez notre malade C..., ces « cellules muriformes », étaient en grand nombre et se trouvaient non seulement dans les capillaires et les gaînes lymphatiques, mais en pleine substance grise. Elles doivent être rapprochées des globules hyaloïdes de Dagonet[4] que cet auteur faisait dériver à tort d'un dédoublement de la myéline.

La paroi des vaisseaux autour desquels se produit cette infiltration n'est pas, en général, indemne; elle devient hyaline ou subit la dégénérescence colloïde, les éléments qui la constituent se multiplient, l'endothélium ne reste pas non plus inactif, ses cellules gonflées ou proliférées obstruent la lumière des vaisseaux; celle-ci, parfois, apparaît thromb osée.

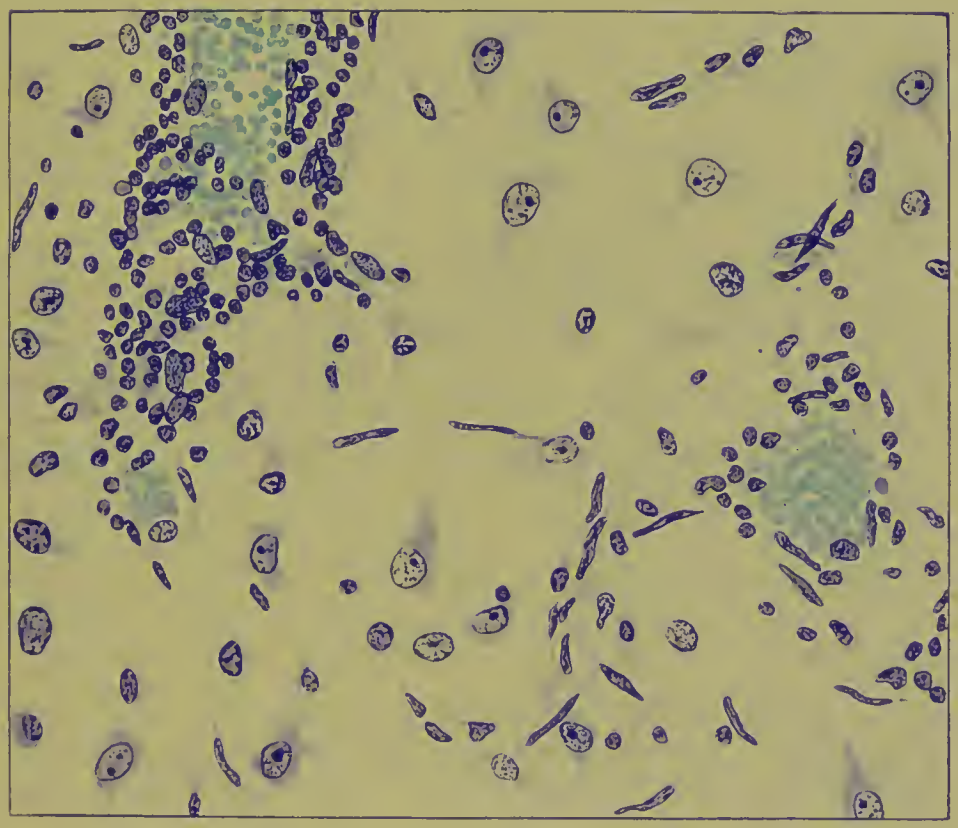
Je termine en ajoutant que, bien souvent, on assiste à un développement excessif des vaisseaux qui se multiplient, ainsi que l'ont montré Lubimoff[5] et Mme Pavlecovic-Kapolna[6].

Le cervelet, dans la paralysie générale, n'est pas indemne. On y constate, outre les altérations méningées, la fonte des cellules de Purkinje et la prolifération intense des éléments de la névroglie, ainsi que l'a montré Anglade tout récemment. On peut, en outre, observer des malformations ou des arrêts de développement du cervelet ainsi que l'a observé récemment Trapet[7]. Dans le cas de cet auteur, les cellules de Purkinje n'avaient pas leur ordination normale mais étaient irrégulièrement disposées; il en existait même sous la pie-mère; d'autre part, un certain nombre de ces éléments présentaient des divisions ou des ébauches de division, n'aboutissant pas à la séparation complète des cellules ainsi formées; celles-ci restaient soudées l'une à l'autre par une zone protoplasmique.

Les lésions de la paralysie générale ne s'arrêtent pas au cerveau et au cer-

1. Parkes Weber. *The Journ. of Path. u. Bact.*, 1906.
2. Lhermitte. *Revue neurologique*, 1908, et *l'Encéphale*, 1908.
3. Perusini. *Folia Neurobiologica*, 1908, n° 3.
4. Dagonet. *Société de biologie*, 1862, et *Système nerveux central*, 1897, chez Baillière.
5. Lubimoff. *Arch. f. path. Anatom.*, 1873.
6. Pavlekovic-Kapolna. *Thèse de Lausanne*, 1903.
7. Trapet. *Arch. f. Psych.*, Bd 45, Heft 2. Voir aussi Straüssler. *Jahrb. f. Psych.*, 1906. Bd 27.

500/1



Ch. Constantin

Lésions corticales de la paralysie générale juvénile. Infiltration des gaines périvasculaires par des lymphocytes et des cellules plasmatiques; désintégration des cellules pyramidales; multiplication des cellules à bâtonnets (stäbchenzellen); coloration par la méthode de Nissl.

H. Delahaye, Éditeur

velet, mais frappent aussi la moelle, les nerfs craniens et périphériques. Je ne veux pas faire ici l'histologie pathologique de ces diverses manifestations, et je me limiterai à celles qui se présentent volontiers dans la paralysie générale du jeune âge. Dans la moelle épinière, le processus paralytique peut se traduire de deux manières, tantôt par des lésions limitées aux cordons postérieurs, tantôt par des lésions intéressant à la fois les cordons postérieurs et latéraux. C'est au dernier type anatomique que répondaient les altérations spinales dans mes deux premiers cas.

Les vaisseaux sont ici altérés de la même façon que dans le cerveau, il est inutile d'y revenir. Pour ce qui est des altérations des cordons, Klippel fait remarquer que ceux-ci sont presque exclusivement lésés dans la moitié postérieure de la moelle et qu'on peut en fixer la limite antérieure en traçant une ligne coupant l'épendyme transversalement.

Lorsque les lésions se limitent aux cordons postérieurs, elles ne diffèrent pas de celles qui sont à la base du tabes, ainsi que je l'ai indiqué dès 1892, et consistent essentiellement dans l'atrophie progressive et la disparition des fibres radiculaires, ainsi que du réseau de la colonne de Clarke ; à ces lésions s'ajoute un processus de névrite radiculaire transverse, ainsi que l'a montré Nageotte. Il n'y a donc pas pour moi de diagnostic anatomique à faire, du moins avec les connaissances dont nous disposons à l'heure actuelle, entre le tabes légitime et les lésions tabétiques de la paralysie générale, lorsqu'elles ont atteint leur forme la plus développée.

Au cas où à de semblables altérations vient s'adjoindre une dégénération des cordons latéraux, la question devient plus complexe. Cette sclérose combinée des paralytiques généraux, si fréquente quand on la recherche attentivement, a été l'objet de nombreux travaux qu'il est inutile que je rappelle ici. La lésion du faisceau latéral est surtout marquée au niveau de la voie motrice ; elle s'arrête dans les parties hautes de la moelle en général. Cette règle souffre des exceptions, car certains auteurs ont pu poursuivre la dégénération pyramidale à travers la protubérance et le bulbe jusque dans le cortex. Muratow[1] en particulier a montré par la méthode de Marchi que les lésions remontaient beaucoup plus haut, en général, que le bulbe et la protubérance et qu'on devait en chercher la raison dans une altération des cellules corticales. Si, dans la paralysie générale, le faisceau pyramidal ne dégénère pas de la même façon que consécutivement à une hémorragie ou un ramollissement, la cause en est que, dans cette affection, les lésions atteignent surtout les cellules superficielles de l'écorce. Soukhanoff et Geier[2], par la méthode de Marchi, ont

1. Muratow. *Neurolog. Centralbl.*, 1897.
2. Soukhanoff et Geier. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtr.*, 1900, p. 478.

pu d'ailleurs confirmer les faits apportés par Muratow et retrouver l'origine corticale de la dégénération de la voie motrice.

La substance grise de la moelle présente également des modifications intéressantes. Le réseau nerveux de la corne antérieure est raréfié ou détruit (Klippel), remplacé qu'il est par un feutrage névroglique (Marchand); parfois se produisent de véritables lésions en foyer analogues à celles du cerveau; constamment les cellules des cornes antérieures sont atrophiées et en voie de dégénérescence granulo-graisseuse.

Je ne peux que mentionner les lésions des nerfs périphériques, étudiées par Dejerine, Westphal, Pick, Klippel, et qui seraient constantes d'après Colella ainsi que celles du sympathique, dont, récemment, mon élève Laignel-Lavastine a repris l'étude; toutes ces lésions ne présentent rien de particulier dans la paralysie générale de l'adolescent.

Pour diffus que soit le processus qui commande les lésions cérébro-spinales de la démence paralytique, il n'en garde pas moins un cachet tout spécial qui permet de le séparer radicalement des altérations du système nerveux qui, chez l'adolescent, peuvent être la cause de syndromes morbides analogues à la paralysie générale.

Et de même qu'il est possible de faire le départ de ce qui appartient au syndrome clinique paralytique, ainsi on est autorisé par l'anatomie pathologique à distinguer les lésions de la méningo-encéphalite vraie des altérations cérébro-spinales qui, de plus ou moins près, peuvent la simuler.

Je veux surtout parler de l'idiotie ou de l'imbécillité, de la démence précoce et de la syphilis cérébrale.

Les lésions qui conditionnent l'idiotie ou l'imbécillité sont en général reconnaissables à un simple examen à l'œil nu. On constate des arrêts de développement portant sur les circonvolutions, des lésions anciennes de méningo-encéphalite, parfois de la sclérose de tout un lobe du cerveau ou des îlots scléreux disséminés et faisant saillie à la superficie de l'encéphale, souvent dans ce cas les ventricules sont dilatés par l'hydrocéphalie.

Si l'anatomie pathologique de la démence précoce n'est pas encore complètement établie, il n'en reste pas moins que les notions que nous avons au sujet des modifications histologiques du cerveau au cours de cette affection, nous permettent de la différencier de la paralysie générale de l'adolescent. Ainsi que je l'ai indiqué dès le début de cette étude anatomo-pathologique, les lésions de la démence paralytique portent sur tous les tissus constitutifs de l'encéphale : méninges, vaisseaux, tissu conjonctif, névroglie, éléments nerveux proprement dits. Dans la démence précoce au contraire, seuls les éléments nerveux et névrogliques participent d'une manière constante au processus.

30/1

Épaississement de la pie-mère corticale dans la paralysie générale juvénile; ectasies vasculaires; infiltration cellulaire des vaisseaux de l'écorce (coloration à l'hématoxyline-éosine).

ainsi que l'ont démontré les travaux de Dunton[1], Klippel et Lhermitte[2], Leroy et Laignel-Lavastine[3], Deroubaix et de Bück[4], etc. En d'autres termes, si la paralysie générale est une méningo-encéphalite diffuse, la démence précoce est, au point de vue de ses lésions, une neuro-cérébrite parenchymateuse chronique. Si des lésions vasculaires ou méningées viennent s'ajouter aux altérations fondamentales, celles-ci ont toujours des caractères différents de ceux qu'ils possèdent dans la paralysie générale. Il est plus difficile de faire la distinction, au moins dans certains cas, entre la méningo-encéphalite paralytique et la syphilis cérébrale acquise ou héréditaire, du moins quand elle se présente sous certains aspects.

Dans un cas observé par Janssens et Mees[5], il s'agissait d'un malade âgé de quinze ans chez lequel l'affection avait commencé par une paralysie de la VIIe paire et avait abouti à la démence accompagnée de paraplégie spasmodique. L'évolution se fit en sept ans. L'autopsie montra l'existence d'une atrophie générale de l'encéphale et de quelques granulations épendymaires. L'étude microscopique fit constater la dégénérescence diffuse des cellules de l'écorce et une très légère infiltration lymphocytique des gaines périvasculaires sans plasmazellen; la prolifération névroglique était considérable et les cellules en bâtonnets étaient en grand nombre.

Étant donné l'absence de méningite, la rareté des cellules infiltrées autour des vaisseaux, il semble qu'il s'agisse plus vraisemblablement de syphilis héréditaire tardive que de paralysie générale authentique. Mais toute affirmation catégorique serait prématurée puisque nous manquons de critérium anatomique certain. Je ne crois pas, en effet, que les caractères assignés par Alzheimer, Dupré et Devaux[6], à l'infiltration périvasculaire dans la syphilis cérébro-spinale et dans la paralysie générale soient suffisamment démontrés pour que nous soyons en mesure de nous servir de cette distinction histologique pour établir un diagnostic. D'après ces auteurs, l'infiltration périvasculaire de la paralysie générale serait constituée par des plasmazellen, des cellules en bâtonnets et des mastzellen, tandis que les infiltrations de la syphilis seraient constituées uniquement ou presque exclusivement par des lymphocytes. Or, dans les cas indiscutables de paralysie générale juvénile que j'ai pu étudier, l'étude microscopique m'a montré de la manière la plus évidente que les manchons périvasculaires étaient composés non seulement de

1. Dunton. *American Journ. of Insanity*, 1904.
2. Klippel et Lhermitte. *Rev. de psych.*, 1904 et 1905.
3. Leroy et Laignel-Lavastine. *Congrès de Pau*, 1904.
4. Deroubaix et de Bück. *Le Névraxe*, 1906.
5. Janssens et Mees. *Loco citato.*
6. Dupré et Devaux. *Revue neurologique*, 1905, mai.

plasmazellen, mais aussi de lymphocytes comme dans la syphilis. Il est même des cas dans lesquels prédominent les lymphocytes contrairement à la loi d'Alzheimer.

Si la distinction entre la paralysie générale et la syphilis de l'encéphale me paraît impossible, la raison en est dans ce fait que le processus paralytique et le processus syphilitique sont extrêmement voisins et portent sur les mêmes éléments anatomiques. La lésion élémentaire de la paralysie générale est en effet suivant l'expression de Nageotte[1] un plasmôme périvasculaire, c'est-à-dire une lésion qui appartient à la même classe que les lésions les plus certainement syphilitiques.

Arrivés au terme de cet exposé anatomo-pathologique de la paralysie générale juvénile, il nous est possible de jeter un regard d'ensemble sur le processus qui conditionne l'encéphalite paralytique des adolescents.

Un des caractères les plus frappants de ce processus, c'est de détruire et d'attaquer parallèlement les différents tissus qui composent le cerveau : éléments nerveux et névrogliques, éléments conjonctivo-vasculaires.

Ce fait est de la plus haute importance, car il permet d'exclure du cadre de la paralysie générale une série d'affections démentielles dont la caractéristique anatomique est de limiter leur action au seul tissu neuro-épithélial (cellules nerveuses et névroglie). C'est particulièrement le cas pour la plus importante d'entre celles-ci : la démence précoce (Klippel et Lhermitte[2]). Mais, il ne faut pas perdre de vue que les lésions de la paralysie générale peuvent se combiner diversement et créer des types anatomiques différents.

C'est aux travaux de Klippel[3] que nous devons cette notion que je tiens à rappeler ici.

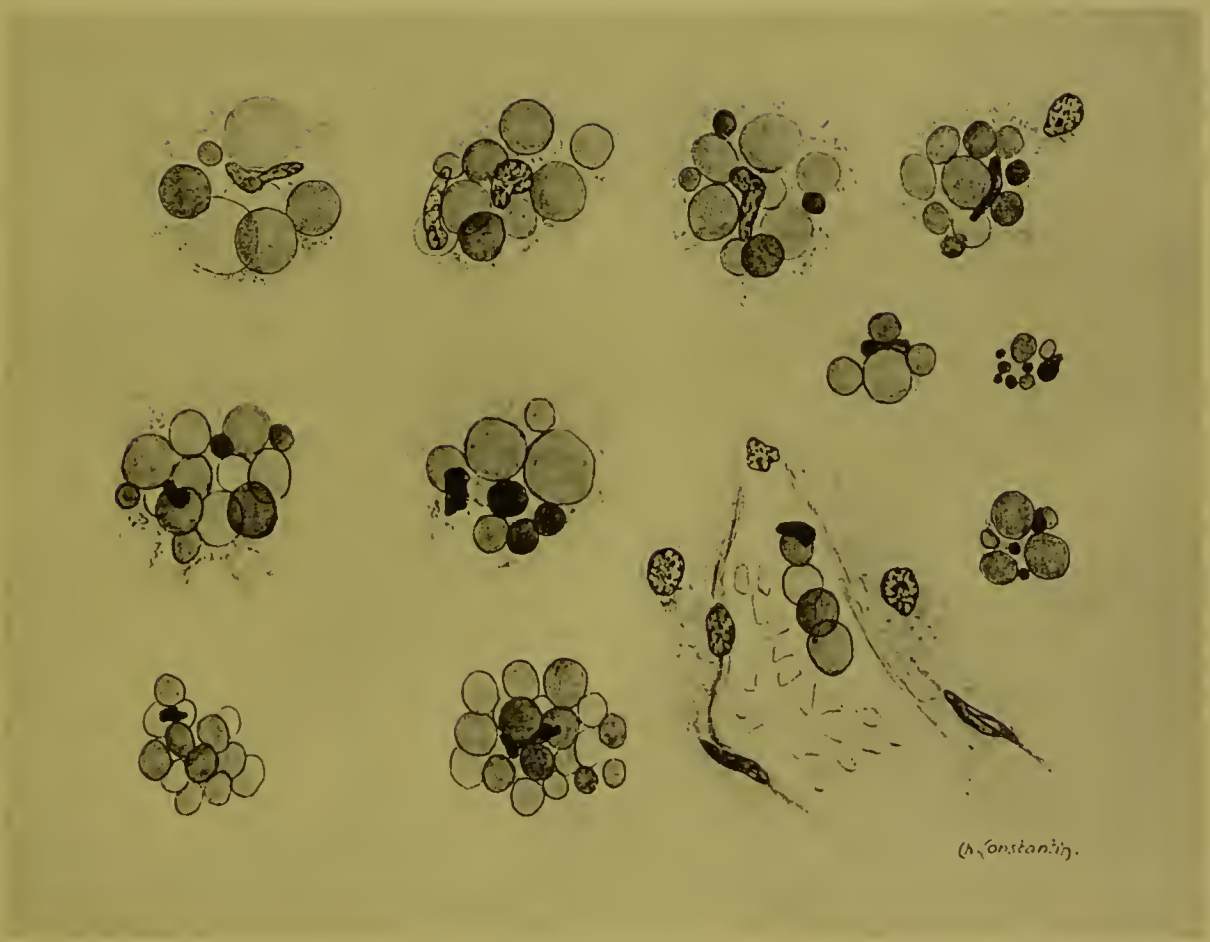
Dans certains cas, surtout lorsque la paralysie générale frappe des individus jeunes, les lésions de méningo-encéphalite sont pures, elles évoluent sur un cerveau que n'ont pas encore touché les tares diverses qui s'amassent chez l'adulte : alcoolisme, intoxications endogènes ou exogènes, surmenage physique ou moral; il s'agit alors de la *forme inflammatoire* que caractérisent l'infiltration leucocytique des parois vasculaires et des gaines lymphatiques et la désintégration rapide des éléments nerveux.

Au contraire, l'encéphalite de l'adulte choisit souvent comme terrain d'action un cerveau préalablement adultéré par de multiples causes, c'est la paralysie générale associée. Le processus est constitué d'une part par des

1. Nageotte. Discussion sur la paralysie générale à l'Académie de médecine. *Comptes rendus*, 1905.

2. Klippel et Lhermitte. *Revue de psychiatrie*, 1904 et 1905.

3. Klippel. *Congrès des aliénistes et neurologistes*, Bruxelles, 1903.



H. Delarue, Editeur

Cellules muriformes dans la paralysie générale juvénile

lésions chroniques des vaisseaux et des méninges (dégénérescence hyaline, calcaire, graisseuse ; sclérose) et d'autre part par l'élément inflammatoire vasculaire, l'infiltration cellulaire des gaines lymphatiques.

Les trois cas que j'ai étudiés au point de vue anatomo-pathologique rentrent dans la première catégorie et ont trait à la paralysie générale inflammatoire, ainsi qu'il est de règle de l'observer d'ailleurs chez l'enfant.

Étiologie

La question du terrain sur lequel évolue la paralysie générale de l'enfant est par ce fait même précisée, il n'y a pas ici, je le répète, à invoquer d'altérations préalables de l'encéphale pour expliquer la localisation du processus encéphalitique puisque c'est sur un cerveau indemne de toute modification anatomique que se développe le processus.

Si j'insiste sur ce point, c'est qu'un grand nombre d'auteurs ont voulu faire jouer à l'arthritisme, aux intoxications, au surmenage, aux causes morales, un rôle principal dans la genèse de la maladie. Or, la paralysie générale juvénile vient donner un démenti formel à ces suppositions. Sans vouloir en aucune manière dénier à ces différents facteurs une action favorisante dans le développement de l'encéphalite paralytique, ce fait que la maladie peut atteindre, ainsi que mes trois observations avec examen anatomique le démontrent, des sujets certainement indemnes de toute tare, indique qu'il est indispensable de rechercher ailleurs la cause réelle de la maladie.

« La paralysie générale de l'enfant, dit Fournier[1], constitue un argument qui est un véritable coup de massue et qu'on pourrait appeler le coup de grâce pour les adversaires d'une paralysie générale syphilitique. » Et, en effet, je le répète, dans ces cas, c'est seulement dans la syphilis héréditaire ou acquise que nous trouvons la véritable cause à invoquer pour le développement de l'encéphalite. Certes, l'hérédité névropathique n'est pas un facteur négligeable et il est bien évident que dans nombre de cas il vient s'ajouter à l'infection syphilitique, mais c'est toujours cette dernière qui constitue l'agent nécessaire et fondamental.

Je ne parle pas ici du traumatisme dans lequel à l'heure actuelle, la presqu'unanimité des neurologistes ne voient qu'une cause occasionnelle, mais non une cause suffisante pour susciter le développement de la paralysie générale.

Si la question du terrain est assurément de la plus haute importance dans la genèse de l'encéphalite paralytique de l'adolescent, elle ne suffit pas à créer

1. Fournier. Discussion à l'Académie de médecine sur la nature syphilitique de la paralysie générale. *Comptes rendus*, 1905.

de toutes pièces la paralysie générale. Il en est ainsi pour le tabes dont l'origine spécifique n'est plus à démontrer aujourd'hui. C'est d'ailleurs moins l'hérédité psycho-névropathique qu'il faut invoquer ici que la moindre résistance du cerveau devant l'infection syphilitique.

Joffroy[1], Tanzi[2] ont également insisté sur le rôle important que joue l'hérédité; mais, ainsi que le dit Régis, l'hérédité névropathique, si particulièrement active dans l'étiologie de la paralysie générale, n'est jamais qu'une cause prédisposante qui exige pour « fructifier » le concours d'une autre cause, en l'espèce la syphilis. J'ai trop insisté sur cette notion de l'infection syphilitique, pour y revenir ici longuement; elle est d'ailleurs acceptée par la grande majorité des neurologistes.

Ce n'est pas à dire, toutefois, que cette cause pathogène soit toujours facile à mettre en évidence. Dans certains cas, même après un examen minutieux, on ne retrouve aucun des stigmates classiques, et, cependant, la syphilis est en jeu ainsi que vient le démontrer une quelconque des manifestations que nous nous accordons à lui attribuer. Le cas du malade C.... en est une démonstration. Chez lui, nous ne retrouvons, il est vrai, aucun signe certain de syphilis, et, cependant, il s'agissait bien de méningo-encéphalite des plus caractéristiques. Mais si l'on cherche dans les antécédents de ce malade, on apprend que son père est aveugle et qu'il est atteint de troubles particuliers de la marche, de telle sorte qu'on peut porter chez lui, avec une quasi-certitude, le diagnostic de tabes.

D'autres fois, la syphilis des parents est attestée par une polyléthalité remarquable ou par de petits accidents qui demandent à être recherchés : céphalées nocturnes, maux de gorge, alopécie, etc.

Le pourcentage des cas de paralysie générale de l'adolescent dans lesquels la syphilis a pu être retrouvée est d'ailleurs significatif. Marchand, par exemple, constate que dans 79 cas, il a pu retrouver 38 fois une syphilis certaine et 11 fois une syphilis probable. Dans la statistique si complète fournie par Delmas[3], la syphilis a pu être retrouvée chez les malades 41 fois, et chez les ascendants 34 fois sur 95 cas.

Il en est de même de la statistique de Théry; cet auteur a pu dépister l'infection syphilitique dans 43 cas sur un total de 69 malades.

Firpi[4], qui a relevé les antécédents de 73 paralytiques généraux adolescents, a retrouvé 32 fois la syphilis certaine, 20 fois une syphilis probable. Il

1. Joffroy, Discussion à l'Académie de Médecine, 1905.
2. Tanzi. *Traité des maladies mentales*. Milan, 1906.
3. Delmas. *Th. de Bordeaux*, 1897.
4. Firpi. *Th. de Paris*, 1906.

n'y a donc pas, on le voit, à faire fi des documents que nous fournissent les statistiques, puisque tous s'accordent à montrer le rôle évident de la syphilis héréditaire dans la genèse de la paralysie générale de l'enfant et de l'adolescent.

Mais si la syphilis héréditaire doit être particulièrement recherchée, il n'en faut pas moins dépister la syphilis acquise. Celle-ci joue peut-être un rôle dont l'importance n'est pas assez connue aujourd'hui. Cette syphilis acquise pendant les premières années de la vie doit être mise en cause dans un certain nombre de faits ainsi que le démontrent entre autres les observations de Régis[1], Hupler[2], ou de Mingazzini[3] dans laquelle il est mentionné que l'enfant fut contaminé par sa nourrice et fit une paralysie générale à vingt et un ans.

*
* *

La notion de l'origine syphilitique de la méningo-encéphalite diffuse n'est pas seulement d'un intérêt théorique, elle peut conduire à des considérations pratiques d'une haute importance.

Encore que nous soyons assez mal fixés sur la valeur du traitement spécifique contre la paralysie générale de l'adolescent, car, dans l'immense majorité des cas, il a été institué trop tard, il est possible d'espérer que la mise en œuvre dès l'apparition des premiers symptômes de la méningo-encéphalite de la médication mercurielle intensive suffira à arrêter le développement de cette manifestation ultime de la syphilis héréditaire ou acquise qu'est la paralysie générale.

1. Régis. *Encéphale*, 1883 et *Arch. de clin. de Bordeaux*, 1892 et 1893.
2. Hupler. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk*, 1892, t. II.
3. Mingazzini. *Monatsschrift. f. Psych. u. Neur.*, 1898.

CHAPITRE II

TABES JUVÉNILE

ET

MÉNINGITE CHRONIQUE HÉRÉDOSYPHILITIQUE

A FORME TABÉTIQUE

SOMMAIRE

Préambule. — Le tabes juvénile est une affection encore peu connue; on doit faire rentrer dans le cadre des méningites chroniques syphilitiques bien des cas considérés comme des tabes; aussi l'existence du tabes chez l'enfant n'est-elle pas encore absolument établie.

État actuel de la question du tabes juvénile. — Comment se présentait cette question en 1897, où j'en fis l'objet d'une leçon du vendredi.

Travaux de Dydynski, Gumpertz, von Halban, Marburg, etc. Importante contribution de Hirtz et Lemaire qui reconnaissent 47 cas, dont 4 dus à la syphilis acquise. Travail de Köster : une observation avec autopsie ; mais il s'agissait de paralysie générale associée au tabes, et les lésions constatées sont plutôt les lésions médullaires si fréquentes dans la paralysie générale.

Revue de Cantonnet, qui s'attache surtout aux divers troubles oculaires.

Communication de Marburg, admettant 51 cas.

Observations récentes de Stephenson, Halben, Stiefler, etc. ; autopsie de Bourneville, Kindberg et Richet : c'était une taboparalysie.

Résumé de deux observations personnelles. — 1° Fillette de dix ans. Père syphilitique. Existence de trois signes de la série tabétique : abolition des réflexes rotuliens et achilléens; troubles oculaires, immobilité et inégalité pupillaire; signe de Romberg.

2° Jeune fille de quinze ans. Stigmates d'hérédosyphilis. Atrophie papillaire ; pupilles inégales et irrégulières. Abolition des réflexes rotuliens ; réflexes achilléens faibles. Ces signes ne sont pas suffisants, surtout chez la seconde malade pour porter le diagnostic de tabes.

Donc, *anatomiquement*, il est impossible, à l'heure actuelle, d'affirmer l'existence du tabes juvénile; les trois seules autopsies, celles de Westphal, Köster et Bourneville, Kindberg et Richet n'étant pas démonstratives.

Mais, provisoirement tout au moins, on peut décrire, sous ce nom, un *syndrome clinique*; ce tabes juvénile est un tabes fruste, plus fréquent dans le sexe féminin, réduit souvent comme

symptômes à des troubles oculaires et à l'abolition des réflexes. Fréquence des troubles vésicaux. Rareté de l'ataxie et, surtout, des troubles de la sensibilité.

Le diagnostic est des plus délicats; nous manquons d'un critérium nous permettant d'affirmer que tel cas est un tabes juvénile légitime.

Tabes juvénile et méningite chronique hérédosyphilitique. — Il existe une affection qui peut singulièrement se rapprocher du tabes, c'est la méningite chronique syphilitique; le rapport est encore plus étroit s'il s'agit de tabes juvénile et de méningite chronique hérédosyphilitique.

Observation personnelle. — Fillette de treize ans. Convulsions à deux ans. Depuis l'âge de quatre ans, crises comitiales. Début des accidents à la fin de 1908, amblyopie progressive, céphalée intense. Actuellement : hydrocéphalie et stigmates d'hérédosyphilis; signes oculaires, pupilles irrégulières avec signe d'Argyll Robertson. choriorétinite pigmentaire avec atrophie papillaire consécutive; abolition des réflexes rotuliens, achilléens et des membres supérieurs. Hypertension du liquide céphalorachidien et lymphocytose rachidienne très abondante.

Malgré la présence de plusieurs symptômes considérés généralement comme tabétiques, il s'agit bien plus probablement d'une méningite hérédospécifique. Chez l'adulte, un problème du même ordre peut se poser, on peut rencontrer tous les intermédiaires entre la méningite spécifique pure et le tabes.

Résumé de trois observations personnelles concernant des adultes. — 1° Femme de trente-trois ans; douleurs fulgurantes et en ceinture à vingt-cinq ans; ptosis de l'œil droit avec strabisme externe quatre ans plus tard; immobilité pupillaire à droite; signe d'Argyll Robertson à gauche. Lymphocytose rachidienne assez abondante.

2° Femme de cinquante ans; il y a dix ans, troubles de la miction durant quelques mois; en 1908, paralysie du moteur oculaire commun gauche, myosis, signe d'Argyll Robertson. Lymphocytose rachidienne abondante. Signes de la série tabétique : hypotonie des doigts; légère ataxie du bras gauche; hyperesthésie de la région interscapulaire.

3° Femme de trente-huit ans; céphalée nocturne en juin 1908. En septembre, paralysie faciale gauche périphérique. Au mois de novembre, on constate, en outre, des troubles dans le domaine de l'auditif (branche cochléaire) et du glossopharyngien. Signe d'Argyll Robertson bilatéral; lymphocytose rachidienne abondante. Signes de la série tabétique : ataxie légère, nette surtout aux membres supérieurs; léger signe de Romberg; abolition des réflexes rotuliens, achilléens et olécraniens. En mars 1909, les réflexes du poignet, auparavant normaux, avaient disparu. Il semble chez cette malade que, sous l'influence du traitement mercuriel, les signes de méningite spécifique (paralysie des nerfs craniens) diminuent, tandis que continuent à évoluer ceux de la série tabétique.

Conclusion. — On peut, à la suite de ces faits, douter qu'il existe une division bien tranchée entre le tabes et la méningite chronique syphilitique. On ne trouvera pas de caractères différentiels dans l'étiologie, syphilitique dans les deux cas; au point de vue clinique, les deux affections peuvent avoir des symptômes très voisins; enfin, anatomiquement, bien des auteurs admettent à l'origine du tabes une méningite syphilitique. L'épreuve du traitement n'a pas davantage une valeur absolue.

Toutefois, au point de vue pratique, nécessité d'un traitement mercuriel prolongé dans les méningites chroniques spécifiques; cette nécessité s'impose chez l'enfant quand on a dépisté la syphilis héréditaire; on peut espérer empêcher ainsi la méningite spinale d'évoluer vers le tabes, la méningite cérébrale vers la paralysie générale.

Préambule

Le tabes juvénile, contrairement à la paralysie générale juvénile qui est à l'heure actuelle assez bien connue et dont les principaux traits cliniques et anatomiques sont, on peut le dire, fixés à l'heure actuelle, est encore une maladie presque ignorée[1] ; son existence est même encore contestée (P. Marie), en l'absence de toute autopsie confirmative. Je vais exposer les principaux travaux parus sur cette question et je montrerai à quel point est fruste encore la symptomatologie de cette affection.

Beaucoup de cas étiquetés tabes juvénile ne rentrent évidemment pas dans ce cadre, certains sont des méningites chroniques syphilitiques tabétiformes. A propos d'un cas de cette catégorie, je montrerai toutes les difficultés que peut présenter le diagnostic du tabes juvénile. D'ailleurs, entre la méningite spécifique et le tabes, de nombreux rapprochements peuvent être faits, aussi bien sur le terrain anatomique que sur le terrain clinique, chez l'adulte atteint de syphilis acquise comme chez l'enfant hérédosyphilitique.

État actuel de la question du tabes juvénile

Dans une leçon professée à la Salpêtrière en 1897[2] à propos d'un cas hybride empruntant ses symptômes à la fois au tabes et à la maladie de Friedreich et concernant un jeune homme de quinze ans dont le père était un tabétique typique, je résumais cette question du tabes juvénile telle qu'elle se présentait à cette époque.

Tout d'abord, je faisais remarquer la rareté du tabes juvénile incontestable : « pour ce qui me concerne, disais-je, sur un total de plus de cinq cents cas de tabes, je n'ai pas rencontré un seul cas de tabes juvénile. »

Faisant la critique des observations connues dans la science, je concluais que sur 17 cas publiés on pouvait en éliminer 7, 2 de Kellog et 3 de Freyer, dans lesquels il s'agissait évidemment de maladie de Friedreich ; 1 de Gom-

1. Dans des livres classiques récemment parus tant en France (*Tabes* par R. Voisin, dans le *Traité des maladies des enfants*, par Hutinel, t. V) qu'en Allemagne (*Syphilis und Nervensystem*, par Nonne, 2e édit., 1909, p. 570), quelques pages sont, il est vrai, consacrées au tabes juvénile, mais, malgré leur mérite ce sont de brefs résumés bien plus qu'une mise au point de la question.

2. Leçon du 18 juin 1897, publiée dans mes *Cliniques sur les Maladies du système nerveux*, t. III, 1898, p. 382.

bault et Mallet qu'on doit très probablement rapporter à l'atrophie musculaire, forme Charcot-Marie, enfin 1 d'Althaus qu'il est bien difficile de classer, les symptômes étant vraiment très frustes. Enfin, il faut mettre à part une observation de Strümpell qui est en réalité un exemple de paralysie générale juvénile avec immixtion de symptômes de tabes.

Restaient alors 9 observations : 1 de Leyden, 3 de B. Remak, tirées de la clinique de Hirschberg, 1 de Mendel qui reprenait, de plus, douze ans après un des cas publiés par Remak ; 2 publiées en Angleterre à la Société royale de Londres en 1896 par T. Wilson et par Norman Moore, enfin en France 2 observations qui figurent dans un travail de P. Berbez[1]. En outre, 2 cas, l'un mentionné très succinctement par A. Fournier, l'autre publié par G. Ballet sont sujets à caution et peuvent être rangés tout au plus parmi les cas douteux.

Tels étaient les documents que nous possédions en 1897. Il était difficile d'en tirer une étude d'ensemble : toutefois, je faisais déjà remarquer la fréquence de l'amblyopie, en rapport avec une atrophie du nerf optique.

Depuis cette époque le nombre des documents concernant le tabes juvénile s'est beaucoup accru en même temps que se modifiait notre conception concernant le tabes en général.

C'est ainsi que le signe d'Argyll Robertson qui semblait presque pathognomonique de l'affection à cette époque n'est plus considéré que comme un signe de syphilis nerveuse, puisqu'on peut l'observer en dehors de tout autre signe de tabes (Babinski et Charpentier ; H. Dufour ; Abadie ; Antonelli ; Cestan et Dupuy-Dutemps, etc.). Je rappelle même qu'on peut l'observer en dehors de toute syphilis, ainsi que mon ancien chef de clinique Guillain vient encore d'en rapporter un exemple des plus convaincants à la Société de neurologie[2].

La constatation de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien, si précieuse dans nombre de cas douteux, n'est elle-même qu'un signe de méningite spécifique et nullement de tabes.

Le signe de Westphal reste l'un des signes les meilleurs et les plus constants, bien que l'on sache que l'abolition des réflexes tendineux, rotuliens ou achilléens puissent s'observer dans certains cas de tumeurs cérébrales (Batten et Collier), qu'il s'agisse là de méningite radiculaire (Nageotte), ou de lésions mécaniques causées par l'hypertension (Lejonne[3]).

L'ataxie enfin ou même le signe de Romberg peuvent faire défaut, ou tout

1. Berbez. Tabes précoce et hérédité nerveuse. *Progrès médical*, 23 juillet 1887, n° 30, p. 59.

2. G. Guillain et G. Houzel, Lésion du pédoncule par balle de revolver *Soc. de neurolog.*, 4 mars 1909, et *Revue de chirurgie*, 1909.

3. Voir à ce sujet dans la troisième partie de cet ouvrage le chapitre III, la Compression radiculo-médullaire dans les tumeurs de l'encéphale.

au moins n'apparaître que bien longtemps après le début réel de l'affection.

Il en résulte qu'en l'absence de tout signe pathognomonique, on peut se demander sur quel critérium on est en droit de s'appuyer pour affirmer, en clinique, l'existence d'un tabes.

D'autre part, la diversité, aujourd'hui mieux connue des formes du tabes, depuis les plus frustes, presque monosymptomatiques (les tabétisants de Pierre Marie), jusqu'aux mieux caractérisées, a fait poser la question de la délimitation du tabes, question dont on s'est entretenu plusieurs fois déjà à la Société de neurologie, sans qu'elle ait été encore discutée d'une manière approfondie.

Avant de l'aborder, il convient de passer en revue les travaux les plus importants parus ces dernières années sur le tabes de l'enfant et de l'adolescent. Nous verrons que tous les auteurs qui ont étudié le tabes juvénile ont insisté sur la difficulté que l'on éprouve aujourd'hui lorsqu'on veut définir de façon précise ce que l'on doit entendre par tabes. La plus grande incertitude règne sur le minimum de symptômes nécessaire pour proclamer qu'il s'agit bien d'un tabes légitime : de là les contradictions apparentes que l'on observe d'un auteur à l'autre, l'un acceptant comme tabes tel cas qui paraît à rejeter à un autre.

Je ne vais analyser que les plus marquants parmi les travaux parus depuis 1897 sur le tabes infantile juvénile. Les auteurs ont surtout été préoccupés de rejeter les cas qui leur paraissaient douteux, mais la plupart n'indiquant pas sur quels signes ils se fondent pour considérer un tabes juvénile comme légitime, il est parfois difficile de discuter leurs conclusions.

En 1899, paraissait un travail de Dydynski[1], élève du professeur Stcherbak de Varsovie ; il étudie le tabes infantile survenu avant treize ans et laisse de côté les cas développés dans l'adolescence. Il élimine les mêmes cas que moi, mais compte celui de Strümpell que je préfère laisser de côté, car, ainsi que je l'ai dit, j'estime qu'il faut faire une classe à part des cas où tabes et paralysie générale progressive sont combinés (taboparalyse des Allemands), sauf si la méningo-encéphalite diffuse ne survient qu'à titre d'épisode terminal, le tabes ayant évolué seul pendant un temps déjà long.

Dydynski ajoutait un cas de Bloch paru en 1897, assez douteux à mon sens, car il existait des crises épileptiformes et des troubles intellectuels. Enfin il publiait une observation personnelle : la maladie avait débuté à cinq ans par de l'incontinence d'urine. Il constata chez cet enfant les signes de Westphal, de Romberg et d'Argyll Robertson ; il existait de la faiblesse musculaire et un

1. Dydynski. Tabes dorsal chez les enfants. Remarques sur le tabes d'origine hérédosyphilitique. (*Revue russe de psych. et de neur.* 1890 et *Neur. Centralbl.*, 1900, n° du 1er avril.)

certain degré d'hypotonie mais pas d'ataxie. L'enfant se plaignait de douleurs en vrille, il avait des paresthésies et des algies variées. Le père avait eu la syphilis à vingt ans et présentait les signes d'un tabes incipiens. Dydynski remarque à ce propos que, dans toutes les observations, on note la syphilis des parents, et que, presque toujours, le début se fait par des troubles de la miction, puis par des symptômes oculaires.

Gumpertz étudie quelle est la valeur des symptômes tabétiques chez les enfants hérédosyphilitiques pour l'étiologie du tabes [1]. Il fait une courte revue générale des cas connus et en ajoute un personnel concernant un enfant de neuf ans hérédosyphilitique et hydrocéphale, présentant, au point de vue oculaire, une pupille droite un peu grisâtre et une kératite interstitielle. Le signe d'Argyll Robertson existait bilatéral. Il n'y avait pas d'ataxie, mais une hypotonie légère. Le signe de Westphal n'existait qu'à gauche. On n'observait pas le signe de Romberg. Aucun trouble de la sensibilité, ni subjective, ni objective. L'enfant présentait de l'incontinence d'urine, il était fort arriéré intellectuellement. Gumpertz insiste sur la fréquence de l'incontinence d'urine, de l'abolition des réflexes rotuliens et de l'atrophie optique dans le tabes juvénile. Il se demande enfin ce que signifient les symptômes tabétiques chez les enfants atteints de syphilis héréditaire: il pense que la syphilis héréditaire peut déterminer des symptômes tabétiques sans qu'il s'agisse de tabes vrai. Son malade ressemble par certains points à une méningite hérédospécifique dont j'exposerai plus loin l'histoire en détail; je ne suis pas du tout persuadé qu'il s'agisse d'un tabétique vrai et je le rangerai dans les cas au moins douteux. La syphilis héréditaire, au contraire, ajoute Gumpertz, réalise plus facilement la vraie paralysie générale; là je suis pleinement d'accord avec lui.

Je dois signaler ensuite les revues générales de H. von Halban [2] et de Otto Marburg [3].

Avec le premier, le nombre des cas s'élève à 20, il atteint 34 avec le second. Von Halban ajoute les cas de tabes associés à la paralysie générale: il considère que l'existence de taboparalysie chez les malades atteints de syphilis héréditaire est un argument en faveur de l'identité du tabes, dans le cas de syphilis acquise ou héréditaire. Je ne considère pas en tous cas pour ma part que ce soit un argument en faveur de l'existence et de l'autonomie du tabes juvénile; il publie cinq observations personnelles : dans un cas, la syphilis était acquise; dans un autre, il y avait association avec la paralysie

1. Gumpertz. *Neurolog. Centralbl.*, 1900, p. 803.
2. Von Halban. *Jahrbuch f. Psych. u. Neur.*, 1901, p. 343.
3. Marburg. *Wien. klin. Woch.*, 1903, p. 1295.

générale ; un troisième enfin semble à rejeter, étant donnée l'indigence des signes tabétiques.

Marburg n'admet comme certains que les cas où existent à la fois les signes d'Argyll Robertson, de Westphal et de Romberg ; il fait remarquer, après Dydynski, que le tabes infantile débute fréquemment par des symptômes d'atrophie optique et des troubles vésicaux. Il attache enfin de l'importance à l'intégrité de l'intelligence, qui exclue l'idée d'un processus cérébral diffus, d'une syphilis nerveuse par exemple et est, par cela même, un argument en faveur du diagnostic de tabes.

J'arrive maintenant aux études très documentées d'Hirtz et Lemaire sur le « tabes infantile juvénile[1] ». Les auteurs font une revue générale très importante qui réunit quarante-six cas, plus un cas personnel, après s'être livrés à la critique de tous les cas connus et en avoir éliminé un certain nombre.

Ils prennent comme critérium du tabes soit l'absence du réflexe patellaire, soit celle du réflexe achilléen ; ils accordent un peu moins d'importance aux troubles pupillaires (signe d'Argyll Robertson, inégalité et irrégularité des pupilles) qu'ils considèrent à juste titre comme des manifestations de syphilis nerveuse plutôt que de tabes et enfin se préoccupent moins du signe de Romberg qui peut ne pas être constant dans des cas de tabes au début.

Ils publient un cas personnel qui a débuté à l'âge de six ans par des crises gastriques et qui, à l'âge de vingt-huit ans, au moment de l'examen, présentait, au point de vue oculaire, de la diminution de l'acuité visuelle, de l'inégalité pupillaire et le signe d'Argyll Robertson. Les auteurs constataient la perte des réflexes achilléens, tandis que le réflexe rotulien affaibli à gauche était normal à droite. Il existait une fracture spontanée du calcanéum. Enfin la ponction lombaire montrait un liquide céphalo-rachidien très riche en lymphocytes. A part les crises gastriques, nous ne savons malheureusement pas à quelle époque ont fait leur apparition les divers signes cliniques.

Hirtz et Lemaire admettent la réalité de l'existence clinique d'un tabes infantile juvénile. Ils reconnaissent que l'absence d'autopsie est un argument contre cette opinion, mais la longue durée habituelle de la maladie permet d'expliquer cette lacune, car toutes les observations sont de date récente.

Ils font remarquer que dans plusieurs observations le tableau clinique aurait entraîné d'emblée le diagnostic s'il s'était agi d'un adulte. Mais, le plus souvent, chez l'enfant, le tabes est peu ataxique, rarement ou tardivement douloureux ; il est discret. « Si l'on adopte l'expression très juste de M. Pierre Marie, les jeunes sujets seraient des tabétisants plutôt que de vrais tabétiques,

1. Hirtz et Lemaire. *Société médicale des hôp.* 27 oct. 1904. *Revue neurologique*, 15 mars 1905. *Presse médicale*, 20 mai 1905.

le qualificatif appliqué au tabes infantile nous semble d'autant plus exact que la forme amaurotique, forme de tabes fruste, est fréquemment réalisée dans les observations compulsées par nous. » (Hirtz et Lemaire.)

Les auteurs relèvent, en effet, cinq cas de tabes amaurotique avec symptômes frustes (cas de von Halban, O. Marburg, Mendel, Rad, Remak). L'hérédospécificité reconnue est imposante. Sans aller aussi loin que Berbez qui admettait la transmission directe du tabes par hérédité, Hirtz et Lemaire sont d'avis que les antécédents névropathiques jouent un rôle dans l'étiologie du tabes infantile juvénile et qu'un hérédosyphilitique est d'autant plus prédisposé à faire des lésions de ses cordons postérieurs que dans ses ascendants l'on trouve des tares nerveuses plus accentuées.

Parmi les cas qu'ils rapportent, quatre sont dus à la syphilis acquise (Crohn, von Halban, Kuttner, Marburg).

Au point de vue de la fréquence relative du tabes infantile et du rang qu'occupe cette affection parmi les autres manifestations spinales de la syphilis héréditaire, les auteurs pensent, bien que les exemples en deviennent plus fréquents depuis que l'on sait dépister les cas frustes, qu'on peut la considérer comme une manifestation en somme exceptionnelle.

A la même époque, G. Guillain et P Thaon[1] communiquaient à la Société de neurologie l'observation d'une jeune malade de mon service de la Salpêtrière ; mais bien que comptée dans leur statistique de tabes juvénile par certains auteurs (Cantonnet), il s'agissait d'une hérédosyphilis nerveuse à forme tabétique et nullement de tabes.

Au mois d'octobre 1905, Köster fait une importante communication sur la clinique et l'anatomie pathologique du tabes et de la taboparalysie infantile à la réunion des Psychiatres et Neurologistes allemands d'Iéna[2].

Au point de vue clinique, Köster rappelle que les signes les plus constants sont l'atrophie optique rapide et précoce, l'inégalité pupillaire, le signe d'Argyll Robertson et les signes de Westphal et de Romberg ; mais il dit, très justement, à mon avis, que ces symptômes ne sont pas suffisants pour pouvoir affirmer un tabes. Parmi les autres symptômes du tabes dans la forme juvénile, les douleurs lancinantes, les paresthésies, les troubles objectifs de la sensibilité sont beaucoup moins fréquents que chez l'adulte ; l'ataxie est rare ; enfin les crises viscérales, les arthropathies, les paralysies oculaires sont exceptionnelles. L'évolution générale est lente et bénigne ; elle ne se précipite que s'il s'y surajoute une paralysie générale progressive.

1. G. Guillain et P. Thaon. Hérédosyphilis nerveuse à forme tabétique très améliorée par le traitement mercuriel (*Soc. de neur.*, séance du 2 février 1905.)

2. Le 22 octobre 1905, *Arch. f. Psychiatr.*, 1906, fasc. 2 p. 761.

Au point de vue anatomique, le travail de Köster est d'un grand intérêt puisqu'il concerne un cas avec examen anatomique; il ne s'agit malheureusement pas d'un cas de tabes pur.

Köster rappelle tout d'abord un cas de Westphal[1], qu'il analyse rapidement; il s'agissait d'une fillette de quinze ans, qui, à douze ans, se plaignait de douleurs lancinantes dans les jambes; trois ans après, au mois de juin 1890, apparut une amblyopie progressive de l'œil droit; en octobre de la même année se montrèrent les premiers troubles intellectuels; Westphal l'examina au mois de novembre et outre des signes déjà très nets de paralysie générale progressive constata l'abolition des reflexes patellaires. La maladie fit de rapides progrès et la jeune fille mourut en septembre 1891. L'autopsie montra, outre des lésions de paralysie générale très nettes, une dégénération des cordons postérieurs du type tabétique. Köster considère cette observation comme un cas de tabes juvénile; je ne suis absolument pas de cet avis; Westphal lui-même dans sa publication ne fait même pas mention de tabes juvénile; au premier examen il y avait déjà des signes de paralysie générale et les seuls signes de la série tabétique c'étaient des douleurs des jambes et l'abolition des réflexes patellaires. Les lésions constatées au niveau des cordons postérieurs étaient, à mon avis, les lésions tabétiformes de la paralysie générale.

Quant à son cas personnel, il concernait une jeune fille hérédospécifique qui présenta, à l'âge de dix ans, une kératite interstitielle et des douleurs dans les membres; examinée à l'âge de douze ans, on constata la perte des réflexes patellaires et une légère incertitude de la marche qui n'était appréciable que lorsque la malade suivait une ligne tracée à la craie sur le plancher. A quinze ans la vue baissa rapidement; à peu près en même temps, apparurent des troubles psychiques et peu après de l'ataxie. A seize ans, la malade était démente; il existait alors un certain degré de spasticité. L'examen anatomique montra des lésions classiques du tabes au niveau des cordons postérieurs et des ganglions rachidiens et, en outre, l'atteinte des faisceaux de Gowers et des faisceaux pyramidaux.

Mais si, dans ce cas, les lésions anatomiques sont bien identiques à celles du tabes, il s'en faut que l'histoire clinique de la malade soit probante et qu'on puisse dire avec Köster que « l'existence du tabes infantile est maintenant établie ». Je ne puis admettre, comme le suppose l'auteur, que, pendant six ans, il s'est agi d'un tabes pur, quand je vois que ce prétendu tabes ne se traduisait, en somme, que par l'abolition des réflexes rotuliens; il me paraît infiniment plus probable qu'il s'est agi d'une paralysie générale se manifestant

1. Westphal. Un cas de paralysie progressive, avec examen anatomique, chez une jeune fille de quinze ans. *Charité Annalen*, 1893, p. 732.

d'abord par quelques symptômes tabétiformes, seuls apparents pendant une assez longue période, ainsi qu'on en a décrit un assez grand nombre de cas.

Les deux observations de Westphal et de Köster sont donc deux taboparalysies et cela leur enlève toute valeur décisive pour prouver l'autonomie du tabes juvénile.

Mon ancien interne Cantonnet a publié, en 1907, une importante contribution à l'étude des manifestations oculaires du tabes juvénile[1], il réunit 89 cas y compris un cas personnel; mais nous ne savons trop sur quels symptômes l'auteur s'est appuyé pour accepter ou rejeter le diagnostic du tabes; il ne me paraît pas tout à fait assez sévère, acceptant des cas au moins douteux (von Halban, par exemple), de plus, au moins 4 de ces cas (2 de Strümpell, von Halban, Bloch), concernent des tabes combinés avec la paralysie générale.

Quoi qu'il en soit, voici les conclusions générales qu'il en tire : le tabes juvénile est rare mais non exceptionnel; le rôle de la syphilis est considérable: l'étiologie syphilitique est certaine dans 65,6 p. 100 des cas; dans 57,1 p. 100, il s'agit de syphilis héréditaire, et dans 8,5 p. 100, de syphilis acquise.

L'hérédité directe a été constatée dans 15,3 p. 100 des cas, l'un des parents étant tabétique; dans 12 p. 100 des cas, l'un des parents était paralytique général.

Quant à la proportion des sexes, on trouve 62,6 p. 100 de filles pour 37,3 p. 100 de garçons. On sait que c'est le contraire chez l'adulte; Erb (cité par P. Marie) trouve 350 hommes contre 19 femmes. Je crois, pour mon compte, sans avoir de statistique précise, que la disproportion est moins forte que ne le dit le savant neurologiste d'Heidelberg. L'âge moyen d'apparition serait d'environ quinze ans.

Au point de vue des symptômes, voici, comparée, la proportion où l'on rencontre quelques-uns d'entre eux chez l'adulte, d'après Kuttner, et chez l'enfant, d'après Cantonnet. Les douleurs fulgurantes se rencontrent, comme symptôme initial, 54 p. 100 chez l'adulte, les troubles vésicaux 9 p. 100 et l'amblyopie 10 fois p. 100. Ces chiffres sont respectivement chez l'enfant : 25 p. 100 (douleurs), 18 p. 100 (troubles vésicaux), et 14 p. 100 (amblyopie). Comme symptômes de tabes confirmé, on trouve notés chez l'adulte : l'ataxie, 65 p. 100, et seulement 32 p. 100 chez l'enfant; les arthropathies, 4 p. 100 chez l'adulte, contre 11 p. 100 chez l'enfant; les douleurs fulgurantes, 65 p. 100 chez l'adulte et 40 p. 100 chez l'enfant.

Cantonnet étudie ensuite de très près les différents troubles oculaires du tabes juvénile. Le signe d'Argyll Robertson bilatéral avec mydriase s'observe

1. Cantonnet. *Société d'Ophtalmologie de Paris*, 4 juin 1907. *Société de neurologie*, 6 juin 1907. *Archives d'ophtalmologie*, novembre 1907.

dans 30 p. 100 des cas chez l'adulte, dans 11 p. 100 chez l'enfant; le même signe unilatéral dans 13 p. 100 chez l'adulte et 2 p. 100 chez l'enfant. Les paralysies extrinsèques qui se rencontrent 39 fois p. 100 chez l'adulte, n'existent que dans 18,6 p. 100 chez l'enfant. Pour l'atrophie optique, fait remarquer Cantonnet, il y a désaccord énorme entre les ophtalmologistes et les neurologistes; chez l'adulte, tandis que les premiers donnent une proportion de 46,7 à 50 p. 100, les neurologistes oscillent entre 10 et 30 p. 100. (Léri, 26,5 p. 100[1]): or, pour le tabes infantile, on arrive au chiffre de 43,9 p. 100 d'atrophies optiques, ce qui doit être considéré comme une proportion bien plus forte que chez l'adulte, la grande majorité des cas de tabes juvénile ayant été publiés par des neurologistes.

Quant aux lésions hérédosyphilitiques du globe oculaire, nous trouvons la choriorétinite notée 7 fois, la kératite parenchymateuse notée 5 fois, soit un total de 13,9 p. 100.

Chez l'adulte, il y a coïncidence entre l'atrophie optique et les paralysies oculaires dans 35 p. 100 des cas (Panas); chez l'enfant, on n'observe cette coïncidence que dans 6,7 p. 100. Dans 11 p. 100, il y a paralysies oculaires, sans amaurose, et dans 37,5 p. 100, amaurose sans paralysies.

On sait que Bénédikt, Charcot, admettaient une sorte d'influence d'arrêt de l'amaurose sur le tabes; sur 40 cas d'atrophie optique, il y en a 70,5 p. 100 sans ataxie, 20 p. 100 où l'ataxie est légère, et seulement 5 p. 100 où elle est prononcée. Mais il vaut mieux interpréter ces faits comme le fait P. Marie, en considérant le tabes amaurotique comme une forme un peu spéciale, supérieure du tabes.

Le nystagmus consécutif à l'amaurose est, on le sait, très rare chez l'adulte; il est admis par Erb; ce serait une sorte d'incoordination des muscles oculaires; à côté de ce nystagmus, Cantonnet a observé dans son cas un nystagmus latent qui apparaît lorsque le malade fixe un objet; ce serait un trouble assez comparable au signe de Romberg. Pour le mettre en évidence, on emploie le procédé de Miraillié et Deselaux qui consiste à faire fixer au malade un objet situé à 3 ou 4 mètres, en plaçant devant l'un des yeux un tube de carton pour supprimer la convergence. On voit alors apparaître la diplopie.

Quant au pronostic du tabes juvénile, s'il est mauvais au point de vue visuel (43,9 p. 100 d'atrophies), il est plutôt bon au point de vue vital.

Je mentionnerai simplement le cas d'Alexander[2] concernant un enfant de douze ans.

En janvier 1908, O. Marburg étudie de nouveau le tabes infantile dans

1. Léri. *Thèse de Paris*, 1904.
2. *Aerztlich. Verein in Nürnberg*, 18 avril 1907, voir *Münch. med. Wochenschr.*, 1907, t. II.

une communication à la Société de médecine interne de Vienne[1]. L'auteur rapporte un cas personnel concernant une fillette de deux ans, la dernière de cinq sœurs. Les parents sont bien portants au point de vue nerveux. Le père a eu la syphilis à l'âge de vingt ans. L'enfant est venue à terme et n'a rien présenté de pathologique durant la première année. L'affection a débuté par des troubles de la vue.

Actuellement, on constate de l'inégalité pupillaire ; les pupilles réagissent faiblement à la lumière et à l'accommodation ; il existe de l'atrophie optique. On constate l'absence des réflexes patellaires et achilléens et une hypotonie musculaire assez marquée.

L'enfant souffre de crises laryngées. On a pensé à l'idiotie amaurotique familiale, mais l'image ophtalmoscopique de l'œil n'est nullement celle qui caractérise cette maladie ; il peut s'agir, dit Marburg, d'une syphilis héréditaire commençant d'une manière tabétiforme pour devenir ensuite diffuse, ainsi que l'a décrit Köster. On ne peut encore rien décider. Je crois qu'il est bon d'imiter la sage réserve de l'auteur et de n'admettre son cas que comme douteux.

Marburg complète la revue qu'il avait faite en 1903 des cas de tabes infantile ; il admet que le nombre de cas est passé de 34 à 51. Il est plus sévère que Cantonnet dans la critique des cas et en admet beaucoup moins comme authentiques : il laisse d'ailleurs de côté les cas de taboparalysie, c'est-à-dire de tabes associé à la paralysie générale ; il ajoute les cas de Dobrochotoff[2] et de Grinker[3] que Cantonnet n'a pas mentionnés et celui de Sänger[4] paru depuis. On y trouve mentionnés les 2 cas d'Hagelstamm[5], les 4 de Maas[6], les 3 de Williamson[7] et celui de Wilms[8], qui, mentionnés par Cantonnet, paraissent avoir échappé à Hirtz et Lemaire ; en revanche, on n'y trouve mentionnés ni le cas de Camus et Chiray[9], ni celui de Leenhardt et Norero[10].

Sur les 51 cas admis par Marburg, on trouvait 38 fois la syphilis d'une manière évidente, 4 fois la syphilis acquise et 34 fois la syphilis héréditaire.

1. Le tabes infantile et juvénile. *Gesellsch. f. inner. Med. und Kinderheilk.* Vienne, 23 janvier 1908, in extenso dans le *Wien. Medizin. Wochenschr.*, 1908, p. 614.

2. Dobrochotoff. *Korsakoff's Journ. f. Psych. u. Neur.*, 1905.

3. Grinker. *Journ. of. nerv. a. ment. diseas.*, 1904.

4. Sänger. *Neurolog. Centralbl.*, 1907.

5. Hagelstamm *Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk.*, 1904.

6. Maas. *Monastchr. f. Psych. und Neur.*, 1902.

7. Williamson. *Rewiew of. neur.*, 1904.

8. Wilms. *Münch. méd. Woch.*, 1900.

9. Camus et Chiray. Tabes juvénile hérédosyphilitique. *Soc., de neur.*, 1904.

10. Leenhardt et Norero. Tabes supérieur chez un enfant de quinze ans. *Soc. de neur.*, 8 juin 1905.

Dans 12 cas, un des parents était tabétique ou paralytique général. L'observation rapportée par Grinker est particulièrement intéressante à ce point de vue : une mère tabétique a trois enfants; le premier, un garçon, est atteint de tabes juvénile: le second, un garçon également, de paralysie générale; enfin, le troisième enfant, une fille, présente une syphilis cérébrale.

Au point de vue du sexe, sur 50 malades, on note 29 filles et 21 garçons.

La symptomatologie, dit Marburg, se rapproche de plus en plus de celle du tabes des adultes à mesure que le nombre des observations augmente. C'est ainsi qu'on trouve des troubles de sensibilité dans 64 p. 100 des cas, le signe d'Argyll Robertson dans 74 p. 100, et celui de Westphal dans 86 p. 100 des cas, à peu près comme chez l'adulte.

Toutefois, le signe de Romberg, l'ataxie ne se rencontrent que 56 p. 100 au lieu de 80 p. 100 chez l'adulte. L'atrophie optique joue chez l'enfant un bien plus grand rôle que chez l'adulte. Il en est de même des troubles vésicaux qui se rencontrent dans 48 p. 100 des cas. Enfin, contrairement à ce qui se passe chez l'adulte, les filles sont plus fréquemment atteintes que les garçons dans la proportion de 3 contre 2.

La même année 1908, au mois de mai, Stephenson a publié 5 cas de tabes juvénile [1].

1° L'un concerne un jeune garçon de treize ans qui, étant tout petit, a eu une attaque à la suite de laquelle est restée une cécité complète de l'œil gauche. On constate actuellement de l'inégalité pupillaire, la pupille gauche étant plus grande. Pas de réaction à la lumière ni à l'accommodation. Atrophie incomplète du nerf optique. Pigmentation du fond de l'œil.

Il existe de temps en temps des douleurs dans les membres, à type fulgurant. Les réflexes rotuliens manquent. Déformation syphilitique du tibia.

2° Une femme de vingt-quatre ans. L'aspect de la face est celui d'une hérédospécifique typique. Absence des réflexes rotuliens. Signe d'Argyll Robertson bilatéral. Surdité bilatérale survenue depuis peu.

3° Une jeune fille de quatorze ans qui présente des troubles de la vue depuis l'âge de dix ans, et qui, actuellement, est atteinte d'atrophie simple des nerfs optiques. Les pupilles réagissaient bien à l'accommodation, mais faiblement à la lumière. L'un des réflexes patellaires manque, l'autre est très affaibli. La malade a des désirs impérieux d'uriner.

4° Un garçonnet de onze ans, qui aurait souffert deux ans auparavant de vives douleurs qualifiées rhumatismales et de troubles oculaires. La mère a eu trois fausses couches; un enfant est mort en bas âge de convulsions. Le malade a des stigmates d'hérédosyphilis (dystrophies osseuses, dents crénelées, mal plantées, etc). Il

1. Sydney Stephenson. *The Lancet*, 16 mai, 1908, p. 1401.

présente une ébauche de signe d'Argyll Robertson. Le réflexe rotulien gauche est aboli, le droit très faible. Troubles vésicaux.

5° Un garçonnet de dix ans, présentant le facies d'une hérédospécifique. Comme troubles occulaires, nystagmus et atrophie optique simple. Les réflexes patellaires sont faibles.

Aucun des cas de cet auteur ne me paraît entraîner la conviction; il est indispensable de voir comment ils évolueront, comment ils réagiront au traitement mercuriel longtemps prolongé, avant de décider s'il s'agit de tabes juvénile ou simplement d'hérédospécificité cérébro-spinale.

Parmi les travaux récents il suffit de citer la revue générale de Jones[1] qui n'apporte pas d'observation personnelle, les cas curieux de Stiefler[2], dans lesquels le tabes semblait revêtir le caractère familial, mais où il s'agissait de syphilis acquise; celui de Tedesco[3], où la symptomatologie tabétique est assez fruste: le malade, fait intéressant, était fils d'une mère tabétique.

Je ne compterai pas le cas de Mainzer[4], où le diagnostic de tabes ne me paraît pas suffisamment établi, ni celui de Halben[5] où il s'agissait de taboparalysie; encore moins ceux de Stefano[6] et de Montagnon et Giroud[7] qui ne sont évidemment pas des tabes.

Au contraire, l'observation d'Apert, Lévy-Fränkel et Ménard[8], publiée de nouveau avec examen anatomique par Bourneville, Kindberg et Ch. Richet fils[9] mérite une discussion plus approfondie: c'est le troisième et dernier cas, à ma connaissance, de soi-disant tabes juvénile avec autopsie; mais l'histoire clinique de la malade soulève une série d'objections analogues à celles que j'ai adressées à la communication de Köster; d'ailleurs Dupré en avait déjà formulé quelques-unes, lors de la communication de ces auteurs à la Société de neurologie[10].

Si l'examen anatomique, bien qu'un peu court et incomplet en ce sens que les ganglions rachidiens n'ont pu être étudiés, est assez probant, et si l'on peut admettre avec les auteurs qu'il s'agit de lésions ressemblant bien plus à

1. Jones. *Brit. Journ. of child. Dis.*, 1908, p. 131.
2. Stiefler. *Wiener klin. Wochenschr.*, 1909, n° 5
3. Tedesco. *Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien*, 1909, voir *Wien.Med. Woch.*, 1909, n° 11, p. 582.
4. Mainzer. *Aerzlich. Ver. in Nürnberg*, 7 mai 1908.
5. Halben. *Deutche mediz. Wochenschr.*, 1909, n° 25.
6. Stefano. *Annal. di freniatr.*, 1908, p. 11.
7. Montagnon et Giroud. *Loire médicale*, 1908, t. XXVIII, p. 306.
8. Apert, Lévy-Fränkel et Ménard. *Société de pédiatrie*, 1907, et *Annales de chirur. infant.* 1908, p. 50.
9. Bourneville, Kindberg et Ch. Richet. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, 1908, n° 6, p. 475.
10. Dupré. *Société de neur.*, 5 nov. 1908, *Rev. neur.*, 1908, p. 1243.

celles du tabes qu'à celles de la syphilis cérébrospinale, il n'en est pas moins vrai qu'au point de vue clinique rien n'entraîne la conviction qu'il se soit agi d'un tabes : la malade fut contaminée par ses parents à l'âge de deux ans et demi ; à quatorze ans se montrèrent des signes de méningite : c'est à partir de cette époque que le caractère de la malade commença à se modifier ; plus tard seulement on observa, outre le signe d'Argyll Robertson, l'abolition des réflexes, un Romberg à peine appréciable et un mal perforant plantaire, les signes de paralysie générale étaient alors des plus nets ; les auteurs font eux-mêmes remarquer que « ce tabes ne ressemble pas au type normal de tabes juvénile », et surtout il semble bien que la paralysie générale ait précédé l'établissement du syndrome tabétique. Là encore il s'agit donc de taboparalysie ; et puisque nous ne sommes pas d'accord à l'heure actuelle sur l'interprétation à donner aux lésions tabétiformes de la paralysie générale, nous ne pouvons accorder à ce cas une valeur décisive.

J'ai eu moi-même l'occasion d'observer avec mon élève, le docteur J. Galezowski, deux malades que l'on peut considérer comme des tabes juvéniles. Je résume en quelques mots les principaux symptômes qu'ils présentaient ; il s'agit de malades de la clientèle dont l'observation détaillée n'a pas été prise.

Mlle R..., âgée de dix ans, vient consulter le 26 mars 1907. Son père a eu la syphilis à l'âge de vingt ans ; il a une autre fille de quatorze ans, très bien portante, mais il a perdu trois autres enfants à trois, huit et dix mois. Sa femme n'a pas fait de fausse couche.

Il y a quatre ans, à l'âge de six ans, la petite malade aurait eu de la diplopie ; en juin 1906, elle a commencé à voir trouble ; en septembre de la même année, sa vue a baissé rapidement. Actuellement, l'acuité visuelle est inférieure à un cinquantième dans les deux yeux ; le champs visuel est très rétréci, surtout en haut. Il n'y a pas de perception des couleurs. Il existe une inégalité pupillaire manifeste, la pupille droite étant la plus grande. Les deux pupilles sont immobiles à la lumière et à l'accommodation. On n'observe pas de nystagmus.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis des deux côtés.

Pas d'ataxie, mais léger signe de Romberg.

Pas de douleurs fulgurantes, ni de troubles de sensibilité subjective ni objective.

Pas de troubles vésicaux ni rectaux.

La deuxième malade Marthe V..., âgée de quinze ans, est venue me voir dans le courant de l'année 1906. On ne trouve pas de syphilis nette chez ses parents, mais elle-même présente des stigmates d'hérédosyphilis (nez en lorgnette, dents mal plantées, crénelées, souvent pointues, rappelant les dents dites d'Hutchinson). Sa vue a diminué progressivement depuis un an et demi environ. Actuellement, l'atrophie papillaire est complète et la vision réduite à zéro.

Les pupilles sont inégales, irrégulières, absolument immobiles. Il y a atrophie du tissu irien.

Comme signes de la série tabétique, on observe l'abolition des réflexes rotuliens; mais les achilléens, bien que faibles, sont conservés. Il n'y a ni ataxie, ni signe de Romberg.

De temps en temps, quelques douleurs dans les mollets passent rapidement, comparées par la malade à des crampes ; mais pas d'autres troubles de la sensibilité, ni subjectifs, ni objectifs.

Du côté des sphincters, incontinence d'urine s'étant peu à peu développée depuis six mois.

Dans les deux cas, l'origine hérédosyphilitique me paraît nette. La symptomatologie est assez fruste, mais, dans le premier cas, il existe au moins trois signes de la série tabétique qui permettent de le ranger dans la catégorie des tabes juvéniles légitimes : ce sont, l'abolition des réflexes rotuliens et achilléens, les troubles oculaires, le signe de Romberg.

Le second cas est plus douteux : outre les signes oculaires, il n'y a que l'abolition des réflexes patellaires comme signe en faveur du tabes.

Les conclusions qui se dégagent des nombreux travaux que je viens de passer en revue sur le tabes infantile juvénile ne sont pas, il faut bien le reconnaître, d'une très grande précision.

Au point de vue anatomique, nous ne possédons aucun document probant concernant l'existence du tabes juvénile. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune autopsie de tabes juvénile anatomiquement pur, grâce à laquelle on puisse superposer des symptômes tabétiques même frustes, à des lésions anatomiques de tabes classique. Les trois seules autopsies connues (Westphal, Köster, Bourneville, Kindberg et Richet) concernent non des tabes purs, mais des taboparalysies, et la question est encore des plus discutées de l'identité ou non des lésions tabétiformes de la paralysie générale avec les lésions tabétiques. Dans le cas particulier, on pourrait répondre par l'affirmative, s'il s'agissait de sujets pendant longtemps tabétiques purs et qui meurent de paralysie générale, mais les choses ne se sont nullement passées ainsi, et chez les malades de Westphal et de Köster, comme celui de Bourneville, Kindberg et Richet, les symptômes paralytiques ont fait leur apparition peu de temps après ou même avant les symptômes tabétiques.

Le jour seulement où nous possèderons une autopsie de tabes juvénile pur la réalité de ce type morbide sera scientifiquement démontrée.

Au point de vue clinique, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le tabes infantile est un tabes fruste, présentant un minimum de symptômes, et si Marburg, à peu près le seul d'entre eux, considère que sa description clinique tend à se rapprocher de celle du tabes de l'adulte, c'est que

dans ces dernières années les cas frustes de tabes de l'adulte se sont singulièrement multipliés.

La symptomatologie peut se réduire à des troubles oculaires et à la diminution ou l'abolition des réflexes tendineux. Les troubles de la sensibilité objective sont rares, les douleurs un peu plus fréquentes, mais bien moins que chez l'adulte, l'ataxie, le signe de Romberg, manquent très souvent; en revanche, les troubles vésicaux s'observent assez souvent.

Ajoutez à cela, que tandis que le tabes de l'adulte est beaucoup plus fréquent chez l'homme, le tabes juvénile a une prédilection marquée (3 contre 2) pour le sexe féminin.

Aussi, à part quelques cas qui semblent absolument nets au point de vue clinique, est-on frappé en ce qui concerne le plus grand nombre des cas de la pénurie de symptômes ou de leur peu de netteté.

Il y a là un véritable contraste qui mérite d'être souligné, entre la paralysie générale juvénile, fréquente, d'un diagnostic assez facile à établir, en tout cas bien connue maintenant, et le tabes juvénile dont on peut encore contester l'existence.

Le diagnostic de ce tabes juvénile est encore des plus délicats, et je n'en veux pour preuve que la contradiction existant dans les revues générales que j'ai citées (Hirtz et Lemaire, Marburg, Cantonnet, etc.) sur les cas qu'il convient ou non d'étiqueter tabes juvénile.

A propos de la présentation d'un cas de cet ordre par Leenhardt et Norero, mon collègue P. Marie s'exprimait de la sorte[1] : « Je ne crois pas que l'affection du malade présente dans son ensemble l'aspect clinique du tabes de l'adulte, et il me semble que ce serait une faute de nosologie que de chercher à confondre cette affection avec le tabes vulgaire. Nous ne sommes pas obligés d'étiqueter quand même ce que nous ne connaissons pas encore. » Je m'associe aux paroles de mon collègue, on a fait rentrer dans le tabes juvénile des manifestations hérédospécifiques tabétiformes ; nous devons essayer de les en distinguer et de leur assigner la place qui leur convient.

TABES JUVÉNILE ET MÉNINGITE CHRONIQUE HÉRÉDOSYPHILITIQUE.

Je ne chercherai pas à distinguer du tabes infantile juvénile toutes les manifestations hérédospécifiques du côté du système nerveux central qui peuvent parfois être confondues avec lui.

Cette étude a déjà été partiellement entreprise par mes élèves Guillain

1. P. Marie. *Revue neurologique*, 30 juin 1905, p. 640.

et Thaon [1], qui ont décrit une forme spéciale de syphilis du névraxe, réalisant la transition entre les myélites syphilitiques, le tabes et la paralysie générale, forme qui peut s'observer chez l'enfant hérédosyphilitique. Je me propose de distinguer du tabes juvénile certaines formes de méningites chroniques hérédosyphilitiques tabétiformes : l'observation suivante que je vais rapporter avec quelques détails me paraît réaliser ce type anatomo-clinique.

Lucienne G..., âgée de treize ans est entrée dans mon service le 20 janvier 1907 pour une amblyopie qui serait survenue brusquement le 4 janvier dernier.

Antécédents héréditaires. — Le père est un alcoolique invétéré très souvent ivre ; on ne peut avoir aucun autre renseignement sur sa santé.

La mère, âgée actuellement de trente-huit ans, a toujours été bien portante dans sa jeunesse; elle a eu trois grossesses.

La première, survenue dès le début du mariage, se termine par l'expulsion prématurée, à sept mois, d'un enfant qui vécut deux mois et demi et mourut athrepsique sans autres manifestations morbides que sa faiblesse congénitale; il n'eut jamais d'éruption.

La deuxième grossesse commença huit mois après le premier accouchement et se termina par la naissance à terme de la petite Lucienne, celle-ci présentait à la naissance l'apparence d'une excellente santé.

La troisième grossesse, trois ans après, se termine par la naissance à terme d'un enfant débile qui vécut cinq mois et mourut comme le premier de débilité congénitale.

Aussi bien lors de sa première grossesse que lors des suivantes, la mère n'a jamais présenté aucun accident attribuable à la spécificité et, actuellement encore, elle jouit d'une excellente santé et ne présente aucun accident cutané ou nerveux que l'on puisse rapporter à la syphilis.

Antécédents personnels. — Lucienne G..., venue au monde à terme, nourrie au sein par sa mère, fut en excellente santé jusqu'à l'âge de deux ans. Son développement se fit normalement, elle ne marcha toutefois qu'à vingt-deux mois.

A l'âge de deux ans, elle fut prise au milieu de la nuit d'agitation et de vomissements que la mère attribua à une indigestion. Le lendemain, dans la matinée, elle perd brusquement connaissance, pâlit, ses yeux et ses membres sont animés de secousses convulsives : la crise dura cinq minutes environ. Le soir, l'enfant était abattue et s'endormait profondément.

Un mois environ après cette crise, la mère s'aperçut que Lucienne présentait du strabisme dans certaines positions du regard ; d'abord passager, ce strabisme devint permanent, si bien que, lorsque l'enfant eut quatre ans, la mère vint consulter à Paris un oculiste ; celui-ci se borna à prescrire des gouttes à mettre dans l'œil.

Depuis cette époque, le strabisme a persisté ainsi que les crises comitiales ; les crises

1. Guillain et Thaon. Étude sur une forme clinique de la syphilis du névraxe, réalisant la transition entre les myélites syphilitiques, le tabes et la paralysie générale. *Soc. medic. des hôpit.*, 28 juin 1907.

Figure 1

H Delarue, Editeur

Figure 2

Méningite hérédospécifique
Photographies de Lucienne G.

se reproduisent généralement par séries: elles ont le caractère nettement comitial, comme on a pu le constater dans mon service; depuis l'âge de quatre ou cinq ans, il en survient parfois deux ou trois dans la même journée ; il est rare que deux ou trois mois se passent sans crises; ces crises semblent augmenter de nombre depuis le mois de juillet 1908 ; il est vrai qu'à ce moment, on a interrompu un traitement bromuré qui était institué depuis assez longtemps.

Depuis longtemps, sans que la mère puisse préciser s'il y a trois ans environ, ou davantage, l'enfant se plaint d'une façon constante de céphalée.

A l'école, où elle va depuis l'âge de quatre ans, elle apprenait difficilement; elle a la tête dure, elle n'a pu passer son certificat d'études.

Cependant, elle est d'un caractère doux, obéissant, plutôt apathique, endormi. Elle n'est pas encore réglée.

La maladie actuelle remonte, en réalité, à la première crise convulsive, survenue il y a onze ans, mais l'état s'est complètement modifié en janvier dernier.

Le 4 janvier, elle va à l'école comme de coutume et, dans le courant de la journée, elle s'aperçoit que sa vue s'obscurcit progressivement, à tel point qu'elle ne peut revenir seule chez elle.

Il semble toutefois que la vue avait baissé assez notablement depuis environ deux mois.

Depuis la même époque, la céphalée avait augmenté d'intensité; surtout frontale, l'enfant la compare à un coup de couteau survenant brusquement par instants, la céphalée était intense particulièrement le soir et surtout la nuit. Depuis le début de janvier, elle a été encore en augmentant.

Les crises comitiales se sont reproduites cinq fois depuis l'entrée à l'hôpital ; à signaler également une crise avortée (vertige). Les crises ne sont précédées ni d'aura, ni de cri initial; la perte de connaissance est complète; les secousses musculaires sont égales des deux côtés; la tête a tendance à s'incliner vers la droite; on n'a pas observé de morsure de la langue, ni d'émission involontaire d'urine. La durée de cette crise est de trois à quatre minutes.

Un peu hébétée quelques instants à la suite, la malade reprend rapidement connaissance et n'éprouve pas de fatigue particulière. Elle accuse seulement à la suite de ces crises une sensation gustative; il lui semble qu'elle a des pastilles de menthe dans la bouche, et c'est à cette sensation particulière qu'elle reconnaît qu'elle a eu une crise.

A part la céphalée, la malade n'a jamais éprouvé de douleurs. Elle n'a jamais présenté de nausées ni de vomissements. Jamais de troubles urinaires ou rectaux.

Enfin, avant l'apparition de l'amblyopie, on n'avait jamais constaté chez elle ni troubles de la marche, ni maladresse des membres supérieurs.

Examen du 25 janvier 1909. — La malade est une grosse fille fortement constituée, au visage coloré. On est frappé de l'aspect assez particulier de la face et du crâne (voir pl. XXXVII).

Le crâne est volumineux, sa circonférence maxima est de 55 cm. 1/2; de la racine du nez à la crête occipitale, on compte 35 cm. 1/2; d'une articulation temporale

à l'autre, 37 cm. 1/2. Ces chiffres, comparés à ceux que donne Topinard, sont un peu supérieurs à ceux d'une femme adulte moyenne. Le crâne est fortement brachycéphale.

La face est aplatie et arrondie, le front court et proéminent, le nez court et droit, le menton proéminent. Les oreilles sont bien conformées ; les dents sont petites et régulières ; la voûte palatine est plus excavée que normalement. La peau des mains et des jambes est violacée, cyanosée.

L'examen permet de relever trois groupes de symptômes importants.

1° Du côté des yeux, le docteur Dupuy-Dutemps note une choriorétinite à forme pigmentaire, avec atrophie papillaire consécutive.

Œil droit, $v = \frac{1}{50}$ avec rétrécissement du champ visuel qui est presque réduit au point de fixation.

L'œil gauche ne voit plus la lumière.

Les pupilles sont irrégulières, inégales, la droite étant la plus large.

Signe d'Argyll Robertson.

Un léger déficit pigmentaire sur la cristalloïde témoigne d'une iritis ancienne. Il reste aussi des traces d'infiltration cornéenne des deux côtés, reliquat probable de kératite parenchymateuse (lésion hérédospécifique).

De plus, il existe des secousses nystagmiformes dans toutes les positions des globes oculaires, et un manque de synergie dans les différents mouvements associés des yeux.

2° Du côté de la réflectivité :

Aux membres inférieurs, les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Les signes de Babinski et d'Oppenheim se font en flexion. Aux membres supérieurs, il y a également abolition des réflexes du coude et du poignet.

Les réflexes cutanés abdominaux sont conservés.

3° L'examen du liquide céphalo-rachidien a montré, pendant la ponction lombaire, l'existence d'une très forte pression, non contrôlée il est vrai au manomètre, un liquide fortement albumineux avec lymphocytose très abondante.

A part cet ensemble de symptômes et la céphalée sur laquelle j'ai insisté déjà, l'examen est négatif pour les autres appareils. La force musculaire est partout bien conservée, la station debout est correcte, il n'y a pas de Romberg. Au point de vue de l'équilibre volitionnel statique, peut-être existe-t-il un peu d'instabilité des membres supérieurs, plus marquée à droite. Pas d'incoordination des membres supérieurs ni inférieurs.

La malade marche avec la précaution d'une aveugle, mais il n'existe ni ataxie, ni titubation. On ne constate pas de symptôme de la série cérébelleuse. Pas d'hypotonie. La sensibilité est partout intacte, aussi bien superficielle que profonde ; le sens des attitudes, la perception stéréognostique, la sensibilité osseuse au diapason sont parfaitement conservés. Il n'y a aucune analgésie viscérale. A part sa céphalée, la malade n'a jamais eu aucune douleur, rien qui ressemble à une douleur fulgurante, pas de paresthésies, etc.

A part la vue, rien du côté des organes des sens. Les divers nerfs craniens ne sont pas touchés.

Aucun trouble du côté des sphincters.

L'intelligence est peu vive ; c'est une enfant timide, facilement influençable ; elle fait assez bien de petites additions de tête, sait sa table de multiplication, etc. ; ses sentiments affectifs sont bien développés.

La santé générale est bonne. Rien dans les urines.

Avant toute discussion du diagnostic, un premier fait s'impose, c'est que cette fillette est manifestement une hérédosyphilitique. Chez la mère, la mortalité infantile et l'accouchement prématuré ; chez la fille, l'hydrocéphalie et surtout l'iritis ancienne et la kératite parenchymateuse démontrent jusqu'à l'évidence la nature spécifique des accidents ; la ponction lombaire, montrant une lymphocytose abondante, confirme ce diagnostic.

Ce premier point établi, je suis frappé chez cette malade par l'existence de quatre des signes considérés comme cardinaux du tabes : l'atrophie optique, le signe d'Argyll Robertson, l'abolition des réflexes tendineux, non seulement rotuliens mais achilléens, et la lymphocytose rachidienne.

Assurément, dans bon nombre des cas que j'ai passé plus haut en revue et que bien des auteurs considèrent comme des tabes juvéniles légitimes, les signes positifs de tabes ne sont pas plus nombreux ; et, en outre, il manque également tous les autres signes de la série tabétique, particulièrement l'ataxie.

Cependant, je ne crois pas du tout qu'il s'agisse ici d'un cas de tabes juvénile. Tout d'abord, aucun des quatre signes considérés parfois comme pathognomonique n'est, à proprement parler, tabétique. En particulier, la lymphocytose rachidienne, le signe d'Argyll Robertson, l'atrophie optique, je l'ai déjà fait remarquer, peuvent s'observer en dehors de tout autre symptôme de tabes et doivent simplement être interprétés comme des manifestations de syphilis nerveuse.

L'abolition des réflexes tendineux semble avoir plus de valeur ; en réalité, elle signifie simplement que le système postérieur, cordons ou racines, est touché, mais rien ne nous prouve que ce soit par un processus tabétique.

Il faut attacher une certaine importance à l'absence de quatre grands ordres de symptômes tabétiques, les troubles sensitifs subjectifs, les douleurs si caractéristiques de l'affection, les troubles de la sensibilité objective, tant superficielle que profonde, les troubles vésicaux qui sont signalés, à juste titre, comme particulièrement fréquents chez l'enfant, enfin, les arthropathies ou tout autre trouble trophique.

Enfin, il existe chez cette malade des symptômes qui ne font pas partie du tableau clinique du tabes, la céphalée intense et les accès épileptiformes.

Ainsi les symptômes tabétiques sont insuffisants pour pouvoir établir un diagnostic de tabes, de plus, les autres symptômes existants doivent nous faire rechercher une cause unique capable de les expliquer tous.

La céphalée intense, les crises épileptiformes, l'amaurose survenue brusquement, l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, l'abolition des réflexes pourraient faire penser à un néoplasme cérébral. Mais les premiers symptômes remonteraient à plus de dix ans, ce qui est une évolution singulièrement lente pour un néoplasme; il n'y aurait aucun signe de localisation; la tumeur serait probablement de nature syphilitique, étant donnée la lymphocytose rachidienne.

La choriorétinite montre bien l'origine et la cause de la lésion.

Je me crois plutôt autorisé à conclure que cette enfant a fait, à l'âge de deux ans, une méningite hérédo-spécifique qui s'est traduite par des convulsions, des vomissements, du strabisme et qui a déterminé, à ce moment, un certain degré d'hydrocéphalie, comme en témoigne, d'ailleurs, à l'heure actuelle, le volume considérable de sa tête; cette méningite a laissé comme traces de son passage un peu d'arriération intellectuelle, une céphalée persistante, des crises épileptiques.

Nous venons d'assister depuis peu au réveil récent de la méningite ancienne, il s'est caractérisé par une recrudescence de la céphalée et par l'amblyopie progressive; quant à l'abolition des réflexes, plusieurs hypothèses permettent de l'expliquer, et il peut s'agir d'une méningite spinale postérieure ou encore d'un syndrome radiculo-ganglionnaire d'hypertension, comme on en voit dans les tumeurs cérébrales et qu'expliquerait très bien ici l'hydrocéphalie concomitante. J'avoue, pour ma part, que cette dernière hypothèse est celle qui me séduit le plus. L'absence de douleurs, de troubles de sensibilité superficielle et profonde étant des arguments assez forts contre l'existence d'une méningite spinale postérieure.

On voit donc les difficultés que peut présenter le diagnostic du tabes juvénile avec certaines formes de méningite chronique hérédo-spécifique avec hydrocéphalie.

Peut-être des types anatomo-cliniques assez analogues à celui que je viens de décrire réclament-ils un certain nombre de cas encore comptés aujourd'hui parmi les tabes infantiles juvéniles.

Cette difficulté du diagnostic entre le tabes et certaines méningites spécifiques ne se rencontre pas seulement dans le cas de tabes juvénile et d'hérédosyphilis.

Un problème du même ordre peut se poser chez l'adulte; il semble même que l'on puisse rencontrer tous les intermédiaires entre la méningite spécifique pure et le tabes. Je vais résumer rapidement les observations de trois malades que j'ai observées récemment dans mon service de la Salpêtrière. Dans la première, on ne peut absolument pas dire qu'il y ait un signe de tabes. La seconde présente quelques phénomènes tabétiques, mais réduits au mi-

nimum; enfin, dans la troisième, on voit s'établir la transition entre la méningite syphilitique et le tabes, sans qu'on soit encore en droit de dire qu'il s'agit là, à proprement parler, d'un tabes pur; tout au plus pourrait-on supposer qu'il y a coexistence des deux processus: l'un, la méningite, étant en train de disparaître sous l'influence du traitement, tandis que l'autre, le tabes, évolue.

Première observation. — Mme Louise B..., âgée de trente-trois ans. La maladie a débuté, il y a huit ans, à l'âge de vingt-cinq ans, par des douleurs à type fulgurant et des douleurs en ceinture. Il y a quatre ans, le 10 octobre 1904, la malade s'éveille avec du ptosis de l'œil droit; en soulevant sa paupière avec le doigt, elle remarque qu'elle voit double et que l'œil regarde en dehors. Le ptosis a disparu au bout d'un an. La paralysie du moteur oculaire commun a persisté; en juin 1908, M. Dupuy-Dutemps, par section du muscle droit externe droit a fait revenir le globe oculaire dans la rectitude et a à peu près supprimé la diplopie.

Les douleurs sont actuellement beaucoup moins violentes; elles ont le caractère lancinant au niveau du dos.

Examen du 17 décembre 1908. — On retrouve les traces de la paralysie du moteur oculaire commun droit, la pupille droite est moyennement dilatée et ne réagit ni à la lumière, ni à l'accommodation. Il n'y a pas de lésion du fond de l'œil. La pupille gauche est en myosis et présente le signe d'Argyll Robertson.

Il n'existe aucun signe de tabes.

La marche est tout à fait normale; pas de signe de Romberg; pas d'ataxie statique ni cinétique.

Tous les réflexes sont plutôt vifs et égaux des deux côtés. La sensibilité paraît normale à tous les modes. Pas de troubles trophiques ni sphinctériens.

La ponction lombaire a montré l'existence d'une lymphocytose assez abondante.

On ne trouve pas chez la malade de syphilis avérée.

Quoique, au premier abord, on pense chez cette malade à un tabes, il n'y a donc pas lieu de maintenir ce diagnostic; il s'agit, évidemment, d'une méningite chronique syphilitique ayant plus particulièrement porté son action sur la IIIe paire droite. Les racines postérieures ont peut-être été légèrement touchées, ce qui expliquerait les douleurs.

Deuxième observation. — Mme L..., âgée de cinquante ans, couturière, s'est présentée à ma consultation de la Salpêtrière le 11 novembre 1908.

Depuis cinq semaines était survenu brusquement dans la nuit du ptosis de l'œil gauche avec strabisme et diplopie.

M. Dupuy-Dutemps, qui l'examine le même jour, constate une paralysie de la IIIe paire gauche, du myosis et le signe d'Argyll Robertson du même côté; à droite, la pupille est plus large, elle réagit à peine à la lumière et mieux à l'accommoda-

tion. Le fond de l'œil est normal. Le lendemain, 12 novembre, après une séance d'électricité, le ptosis a en partie disparu. Les autres signes oculaires persistent.

On pense immédiatement au tabes et on recherche méthodiquement les divers signes de la série tabétique.

La marche est normale, sans incoordination. Pas de signe de Romberg. Il existe une très légère ataxie au membre supérieur gauche, dans l'acte de se toucher le bout du nez les yeux fermés, par exemple. Rien de pareil à droite.

La force musculaire est normale.

On constate un peu d'hypotonie dans le mouvement de redressement des doigts par exemple.

Tous les réflexes cutanés et tendineux sont normaux.

La sensibilité est normale à tous les modes, sauf une zone d'hyperesthésie assez marquée entre les épaules.

Pas de troubles sphinctériens.

La ponction lombaire décèle un liquide albumineux avec une forte lymphocytose.

Dans les antécédents, on ne trouve pas la spécificité proprement dite, mais on en trouve la signature dans ce fait que la malade a eu six enfants, venus à terme, il est vrai, mais tous morts en bas âge, les deux derniers de maladie intercurrente (bacillose aiguë, croup), mais les quatre premiers, à ce qu'il semble bien, de syphilis héréditaire (convulsions, malformations). Le mari, grand éthylique, a abandonné sa femme il y a dix-huit ans.

En interrogeant la malade, on voit que si les accidents actuels remontent à cinq semaines, la maladie a débuté il y a plus longtemps ; il y a dix ans, en effet, elle a eu pendant plusieurs mois des troubles de la miction, elle était obligée de pousser ; ces phénomènes ont disparu au bout de quelques mois.

Depuis trois ans, elle a par moments des douleurs au niveau des chevilles, comme si on lui coupait les pieds ; elle a parfois de l'engourdissement de la main droite ; ces phénomènes se reproduisent d'ailleurs assez rarement.

Il s'agit, là encore, beaucoup plutôt de méningite spécifique que de tabes. L'hypotonie des doigts et la légère ataxie du membre supérieur gauche sont les deux seuls symptômes tabétiques avec peut-être l'hyperesthésie du dos. Tous les autres signes s'expliquent par l'hypothèse d'une méningite spécifique. Notons qu'il n'y a aucun trouble des réflexes.

Troisième observation. — Mme Spr..., trente-huit ans, couturière[1], vient consulter en juillet 1908, pour des céphalées très violentes. On ne retrouve pas chez elle trace d'infection syphilitique.

La maladie débuta au mois de juin 1908, par des céphalées surtout nocturnes, sié-

1 Malade présentée par MM. F. Rose et F. Lemaître à la *Société de neurologie*, séance du 3 décembre 1908.

geant au niveau de la tempe gauche et du côté gauche de la face, et depuis quelque temps surtout au niveau de l'occiput.

En septembre, apparut brusquement une paralysie faciale gauche périphérique avec anesthésie de la face externe et interne de la joue gauche. On lui fit alors des injections d'huile grise, à la suite desquelles la paralysie faciale rétrocéda.

Le 15 octobre, la malade vint à la Salpêtrière, où l'on constata une parésie faciale gauche avec anesthésie dans le territoire cutanéo-muqueux du trijumeau du même côté, de l'hypoacousie gauche, des troubles pupillaires et la perte des réflexes tendineux. Vers le 15 novembre, elle tomba accidentellement et se heurta la tête contre un meuble, le lendemain elle a des éblouissements, marche difficilement, a des douleurs dans les jambes.

C'est dans ces conditions, qu'elle entre le 23 novembre dans mon service de la Salpêtrière.

Examinée le 1er décembre 1908, on remarque sa parésie faciale gauche, avec hypogueusie gauche nette, et anesthésie totale dans le domaine du trijumeau cutané (sauf l'oreille qui est respectée) et muqueux gauche. Pas de troubles trophiques de la cornée. Les muscles masticateurs sont parésiés avec D. R. prononcée sur le masséter et D. R. probable sur le temporal.

Dans la sphère du glossopharyngien, il y a perte du réflexe pharyngien gauche, malgré la conservation de la sensibilité du pharynx.

Du côté de l'acoustique gauche, la branche vestibulaire est indemne, mais la branche cochléaire est atteinte.

Du côté des yeux, on note de l'anisocorie et le signe d'Argyll Robertson bilatéral. Il y a un certain degré de diplopie, mais la malade fait des réponses contradictoires et il est impossible de définir exactement le muscle qui est en cause.

Comme signes de la série tabétique, on note une ataxie légère mais nette aux membres supérieurs surtout.

La démarche ne présente aucun caractère ataxique, mais il existe un signe de Romberg léger. Il y a abolition des réflexes rotuliens et achilléens; aux membres supérieurs, les réflexes olécraniens n'existent plus, mais les réflexes du poignet persistent.

Les réflexes abdominaux sont abolis.

Pendant la marche, il existe des douleurs, une sensation de crampe superficielle allant rapidement du pied à l'aîne. Pas de troubles de la sensibilité objective; pas de troubles trophiques ni sphinctériens. La ponction lombaire a montré une lymphocytose très abondante.

Au mois de mars 1909, l'état de Mme Spr... est resté à peu près stationnaire.

Toutefois, la paralysie faciale a disparu et l'anesthésie du trijumeau gauche n'est plus que très légère. Les autres signes du côté des nerfs craniens persistent.

Au point de vue médullaire, on note que le réflexe du poignet, auparavant normal des deux côtés, est aboli à gauche et affaibli à droite. Les autres symptômes sont restés les mêmes, sauf les douleurs dans les jambes qui ont disparu.

Dans cette observation, les signes de la série tabétique sont plus nets, abo-

lition des réflexes, ataxie des mains, Romberg léger etc., et surtout, fait important, ils paraissent évoluer; le signe de Romberg est maintenant plus net qu'il y a trois mois, les réflexes rotuliens, aujourd'hui disparus, ont été constatés en octobre 1908. les réflexes du poignet diminuent de jour en jour sous nos yeux : au contraire, les signes de méningite spécifique (parésie de divers nerfs craniens) s'atténuent peu à peu sous l'influence du traitement mercuriel.

L'examen de telles observations nous conduit à nous demander s'il y a vraiment une division bien tranchée entre la méningite syphilitique chronique et le tabes, et s'il existe un critérium qui nous permette de dire, par exemple : ceci est un cas de tabes pur. Le problème est le même, qu'il s'agisse de syphilis héréditaire ou de syphilis acquise, plus complexe simplement dans le cas de tabes juvénile.

Le critérium que nous cherchons, ce n'est pas dans l'*étiologie* que nous le trouverons : tabes et méningite ont une même cause, l'infection syphilitique.

Au point de vue *clinique*, nous venons de voir, et toute cette étude était destinée à le démontrer, que, dans bien des cas, les deux affections ont une symptomatologie très voisine, qu'elles peuvent évoluer simultanément et se fondre l'une dans l'autre.

Ce signe distinct, le chercherons-nous dans l'*anatomie pathologique*? Je ne veux point discuter ici la question des lésions anatomiques du tabes, qui ne sont peut-être pas, à l'heure actuelle, encore aussi complètement élucidées que permettraient de le penser le nombre et le mérite des travaux qu'on y a consacré; mais je rappelle que de nombreux auteurs admettent à l'origine du tabes une méningite syphilitique (Obersteiner et Redlich, Nageotte etc.), la localisation initiale, seule, est différente; pour certains anatomistes (P. Marie et Guillain), il s'agirait d'une méningite syphilitique postérieure, s'accompagnant d'histo-lymphite des cordons postérieurs

Si l'on adopte une de ces théories séduisantes, c'est une raison de plus de rapprocher encore le tabes et la méningite spécifique, il semble d'ailleurs, et la dernière observation que je viens de citer m'en paraît un exemple, que la méningite spécifique accompagne ou plutôt précède le tabes.

Il est très possible que chez la jeune hérédo-spécifique dont j'ai raconté l'histoire, la méningite surtout encéphalique qu'elle présente actuellement se double d'une méningite spinale capable de déterminer ultérieurement un tabes légitime. Mais rien ne nous permet encore de supposer chez elle une semblable évolution.

Quand nous aurons élucidé complètement les rapports du tabes et des méningites chroniques spécifiques, et quand nous pourrons prévoir à coup sûr, celles d'entre elles qui doivent verser dans le tabes, alors sera complète-

ment résolue la question du tabes juvénile, encore en suspens à l'heure actuelle.

Cette notion de l'existence de méningites chroniques spécifiques tabétiformes pouvant soit simuler le tabes, soit coexister avec lui, soit encore le précéder et peut-être même l'amener à leur suite, n'a pas seulement un intérêt théorique ; elle est d'une grande importance pour le traitement. En effet, le mercure, surtout en injections longtemps répétées, a souvent une véritable influence sur la marche de ces phénomènes méningés, s'il ne les fait pas toujours rétrocéder, bien souvent, du moins, il les arrête dans leur progression. Je suis fermement convaincu que, par un traitement mercuriel bien réglé et poursuivi avec persévérance, très fréquemment une méningite chronique tabétiforme qu'elle soit hérédo spécifique ou syphilitique acquise, restera stationnaire à la phase de méningite chronique et n'évoluera pas vers le tabes confirmé.

CINQUIÈME PARTIE

MYASTHÉNIE BULBOSPINALE

CHAPITRE PREMIER

Préambule et historique

Il est encore impossible de donner à l'heure actuelle une définition suffisamment compréhensive de la myasthénie bulbo-spinale. Si nous en connaissons assez bien les symptômes, nous ne faisons qu'entrevoir à peine sa nature. les causes qui l'engendrent, les lésions dont elle est l'expression clinique ; nous savons, en tous cas, qu'il ne s'agit pas là d'une névrose, d'une affection sans substratum anatomique.

Depuis la remarquable monographie d'Oppenheim (1901), peu de notions positives et indiscutables ont été définitivement acquises, mais beaucoup de constatations intéressantes, et beaucoup de recherches, un peu fragmentaires. il est vrai, ont été faites, et surtout bien des théories, parfois contradictoires, ont été émises. J'ai pensé qu'il était utile, en face de ces nombreux matériaux nouvellement amassés, d'essayer une mise au point de la question, de faire œuvre de classement et de montrer ce qui me semblait acquis, ce qui restait douteux, ce qu'il fallait manifestement rejeter, enfin d'indiquer dans quel sens de nouvelles recherches devaient être entreprises afin d'être fructueuses.

Tel est l'objet de cette étude, qui est à la fois une monographie, qui, malgré les remarquables articles de nos traités classiques, nous manque encore jusqu'ici en France, une revue critique des travaux parus sur la question et une mise en œuvre des cas qu'il m'a été donné d'observer ces dernières années dans ma clinique de la Salpêtrière, et que je relaterai avec quelque détail.

Je ne veux point faire un historique complet de la myasthénie bulbo-spinale. Je citerai dans le cours de ce travail les recherches qui m'ont paru présenter de l'importance. On trouvera dans la monographie d'Oppenheim la bibliographie jusqu'au milieu de l'année 1900. Depuis cette époque le nombre des travaux s'est accru d'une façon formidable ; je n'entreprendrai point de les citer tous dans un historique, on trouvera la liste

bibliographique du plus grand nombre d'entre eux à la fin de l'étude que je consacre à la myasthénie.

Dans l'histoire de la myasthénie bulbo-spinale, on peut distinguer deux périodes : une première période avant tout *clinique*, qu'ouvre la communication d'Erb à l'assemblée des aliénistes et neurologistes du sud-ouest de l'Allemagne en 1878, et que clôt la monographie d'Oppenheim et une deuxième période *anatomique et pathogénique* inaugurée par la communication de Weigert en 1901 à cette même assemblée des neurologistes du sud-ouest de l'Allemagne, période qui est loin d'être close à l'heure actuelle.

Erb, en 1878 et 1879, relata trois observations d'un « complexus nouveau vraisemblablement bulbaire », caractérisé essentiellement par du ptosis, de la parésie des muscles de la nuque et des muscles masticateurs, de la difficulté des mouvements de la langue et un certain degré de faiblesse des membres.

Déjà, en 1877, Wilks avait publié un cas analogue terminé par la mort, où l'autopsie n'avait pas révélé d'altération du bulbe; mais cette observation était passée complètement inaperçue. D'ailleurs, la communication d'Erb ne réveilla pas grand écho, et c'est près de dix ans plus tard, en 1887 seulement, qu'Oppenheim publia une nouvelle observation de « paralysie bulbaire chronique progressive sans substratum anatomique », où il compléta la description clinique de la maladie décrite par Erb, et lui donna comme caractéristique l'absence de toute lésion histologique.

Je passe sur diverses observations moins importantes, celles d'Eisenlohr (1887), de Bernhardt (1890), etc., pour arriver au travail de Hoppe (1892), élève d'Oppenheim, qui établit que l'affection se caractérise par les traits suivants : participation du facial supérieur et du moteur oculaire commun, conservation des muscles innervés par l'hypoglosse, absence d'atrophie et de troubles électriques, rémissions accusées et variations rapides dans l'intensité des symptômes, enfin, résultats négatifs de l'autopsie.

En 1893 Goldflam publie trois observations; il élargit la conception de ses devanciers et montre que la maladie n'est pas seulement bulbaire, mais bien bulbo-spinale et qu'elle se caractérise, non par une paralysie mais par une fatigabilité spéciale, une asthénie croissant rapidement avec les mouvements.

Je signale enfin, parmi les travaux de première importance, celui de Jolly (1894), qui montre l'existence, dans la maladie, d'une réaction électrique spéciale, la *réaction myasthénique*, assez semblable d'ailleurs à la réaction d'épuisement décrite par Bénédikt en 1868.

Après les travaux de ces auteurs, on peut dire que les principaux signes cliniques de l'affection sont désormais fixés et qu'est close la période héroïque.

Je mentionnerai cependant les travaux de Kalischer (1895), Murri (1895),

Grocco (1896); en France, ceux de Widal et Marinesco (1897), Dejerine et Thomas (1900), etc.

Moi-même, j'ai publié, dès 1890, un cas d'ophtalmoplégie nucléaire extérieure qu'il convient très probablement d'attribuer à la myasthénie: depuis cette époque, j'ai rapporté de nouvelles observations dans le quatrième et le cinquième volume de mes leçons cliniques (1900-1901).

Divers travaux d'ensemble résumant surtout les symptômes de l'affection, avaient été publiés par Mlle Sossedorf (1896), en Suisse; W. de Holstein (1898), V. Ballet (1898), en France; Campbell et Bramwell (1900), en Angleterre, lorsque parut en Allemagne, la monographie d'Oppenheim, où l'on trouve condensé et critiqué de main de maître tout ce qui avait paru jusque-là; mais autant la partie clinique de ce travail est remarquable, autant, il faut le dire, est restreinte et presque négative la partie anatomique et pathogénique.

La deuxième période de l'histoire de la myasthénie, la période anatomique et pathogénique, s'ouvre en 1901 par la communication de Weigert qui, à l'autopsie d'un malade de Laquer atteint de myasthénie, constata une tumeur de la région thyroïdienne ayant la structure du thymus, et des métastases de cette tumeur au niveau des muscles. Cette communication retentissante, bien que paraissant donner à la myasthénie un substratum anatomique qui nous paraît aujourd'hui très contestable, eut le grand mérite de porter l'attention des neurologistes sur l'étude des muscles et des glandes à sécrétion interne dans la myasthénie.

Depuis lors, de nombreux chercheurs se sont attachés, à cette question; les uns ont envisagé surtout les lésions musculaires de la myasthénie; ainsi, dans les pays de langue allemande, Knoblauch (1906 et 1908), Marburg (1906), Csiky (1909); en Italie, Frugoni (1907), Borgherini (1907); d'autres se sont particulièrement occupés des glandes vasculaires sanguines, Buzzard (1905), Indemans, la même année, Pel (1907), Sitsen (1909) et ont édifié des théories pathogéniques souvent originales, mais aussi un peu hypothétiques, ainsi, Chvostek (1908); certains auteurs se sont livrés à d'intéressantes recherches sur les échanges dans la myasthénie, ainsi Kauffmann (1906), ou sur le fonctionnement des centres respiratoires vaso-moteurs et thermo-régulateurs, comme Albertoni (1906); d'autres, à côté de la myasthénie classique, ont décrit des syndromes myasthéniques d'origine diverse : Negro a isolé, en 1906 et 1907, un syndrome myasthénique « d'origine nerveuse périphérique »; cependant, d'autres auteurs étudiaient de préférence certains points cliniques, les uns s'attaquaient à la réaction myasthénique dont ils contestaient plus ou moins la valeur; ainsi Kollarits (1902), Steinert (1906), Salmon (1907); d'autres étudiaient spécialement quelques symptômes rares, Testi (1906), P. Fabris (1907).

En France, les publications sur ce sujet ont été moins nombreuses qu'à l'étranger; parmi les travaux d'ensemble, je signalerai, outre les articles de Guillain dans le *Traité de médecine* de Charcot et Bouchard et de Claude, dans celui de Brouardel et Gilbert, la thèse de Fontanel (Lyon 1905), la revue générale d'Ingelrans (1906), puis les importants articles de Leclerc et Sarvonat (1905), et de Klippel et Villaret (1906), où la question nosographique, la place à donner à la myasthénie parmi les maladies, est longuement envisagée, enfin la thèse toute récente de Boudon (1909). Je rappellerai aussi les observations de Joly (1902), Verger (1903), Brissaud et Bauer (1904), Dupré et Pagniez (1905), Oulmont et Baudouin (1905), Charpentier (1906), Vincent et Delille (1907), et l'article très documenté de Marinesco (1908), auquel je ferai souvent allusion dans ce travail.

A ma clinique de la Salpêtrière, j'ai eu l'occasion, ces dernières années, d'observer un assez grand nombre de myasthénies que j'ai étudiées soit seul, soit avec mes collaborateurs; je rappelle mes diverses publications, seul en 1902, avec Sicard (1905), Alquier (1905), Lejonne (1906), celle de mes collaborateurs Claude et Vincent en 1908. J'ai d'ailleurs mis à contribution ces diverses publications dans ce travail.

Synonymie. — L'affection que je vais décrire a été désignée sous bien des noms différents; moi-même, d'ailleurs, je l'ai appelée successivement paralysie bulbaire asthénique, asthénie bulbaire, syndrome d'Erb ou d'Erb-Goldflam, enfin *asthénie motrice bulbo-spinale* ou *myasthénie bulbo-spinale*. Je m'en tiens à ces dernières dénominations et voici pourquoi : les dénominations historiques telles que syndrome d'Erb ou d'Erb-Goldflam ont le tort, ainsi que le fait très bien remarquer Oppenheim, d'oublier des auteurs qui ont apporté à l'étude de l'affection une contribution très importante: ainsi Wilks, Oppenheim lui-même, Hoppe, Jolly, qui auraient autant le droit de donner leur nom à l'affection qu'Erb ou que Goldflam. Les dénominations qui n'envisagent que les symptômes uniquement bulbaires de la maladie ne me paraissent pas devoir être conservées : nous verrons, en effet, que les symptômes spinaux peuvent être fort importants et même exister seuls : je rejette donc les termes de paralysie bulbaire asthénique, asthénie bulbaire et tous leurs analogues. Je crois que le terme de *myasthénie* ou d'*asthénie bulbo-spinale* est celui qu'il convient d'adopter à l'heure actuelle; pris dans une acception uniquement symptomatique, il a l'avantage de ne préjuger en rien la nature de l'affection; quand nous la connaîtrons mieux, peut-être alors pourrons-nous choisir une dénomination plus précise.

CHAPITRE II

Symptomatologie

SOMMAIRE

Observations. — Exposé de huit observations personnelles.

I Myasthénie généralisée ; début à l'âge de vingt ans par de la dysarthrie et de la dysphagie ; mort au bout d'un an par syncope. Autopsie : intégrité du système nerveux central et périphérique ; lésions viscérales légères (foie, rate, ganglions).

II Myasthénie généralisée ; début à quarante-deux ans par des troubles oculaires ; guérison en cinq mois, se maintenant au bout de sept ans.

III. Myasthénie généralisée ; début à trente-six ans, à la suite de surmenage prolongé, par des paresthésies au niveau de la nuque, puis par de la dysarthrie. Absences de troubles oculaires et de réaction myasthénique. Mort au bout de cinq ans.

IV. Myasthénie généralisée ; début à vingt six ans par du ptosis ; hypotension artérielle, mononucléose. Guérison en sept mois, se maintenant au bout de trois ans.

V Myasthénie généralisée ; début à vingt et un ans par des paralysies oculaires, qui restent seize mois le seul phénomène pathologique ; hypotension artérielle. Guérison à peu près complète au bout de deux ans et demi.

VI. Myasthénie généralisée ; début à trente-huit ans par les muscles de la nuque. Atrophie des trapèzes et des sternomastoïdiens accompagnée de gros troubles électriques. Hypotension artérielle et ligne blanche. Guérison au bout d'un an, sous l'influence d'un traitement surrénal.

VII. Myasthénie généralisée, consécutive à des angines à répétition. Début à trente et un ans par des trouble du côté du voile du palais. Hypotension artérielle ; mononucléose. Polynévrite concomitante des membres inférieurs. Alternatives de guérison pendant l'été et d'aggravation pendant la saison froide. Mort au bout de quatre ans.

VIII Myasthénie généralisée. associée à une maladie de Basedow, chez une femme de cinquante et un ans. Légère atrophie musculaire. Hypotension artérielle ; mononucléose. Amélioration à la suite d'un traitement surrénal.

Symptômes. — Quel que soit le mode de début qui est insidieux ordinairement et se fait tantôt par des phénomènes sensitifs (céphalée, paresthésies), tantôt par des phénomènes moteurs (de préférence dans le territoire des nerfs crâniens, particulièrement au niveau des muscles de l'œil), à la période d'état de la maladie les troubles principaux sont, avant tout, des troubles moteurs.

Troubles moteurs. — Caractères généraux de ces troubles. Les muscles sont atteints de façon symétrique. Dans chaque muscle, on peut observer les trois stades de fatigabilité, d'asthénie et de parésie permanente.

Étude de ces troubles au niveau des différents territoires.

1° Muscles innervés par les nerfs bulbaires. Muscles moteurs de l'œil; fréquence de leur atteinte, qui est parfois le seul symptôme, mais cependant peut faire défaut pendant tout le cours de la maladie.

Muscles de la face; facies myasthénique; muscles masticateurs; muscles de la langue.

Le voile du palais est très fréquemment pris, les muscles du pharynx presque aussi souvent, ceux du larynx moins habituellement.

Conséquences : troubles de la phonation et de la déglutition.

2° Muscles du tronc et des membres. Les muscles du cou sont souvent affaiblis particulièrement ceux de la nuque.

Ceux du tronc sont plus fréquemment pris qu'on ne le dit habituellement : moyens cliniques de mettre en évidence leur asthénie.

Muscles des membres; l'asthénie prédomine à la racine du membre.

Muscles de la respiration fréquemment atteints; crises de dyspnée pouvant amener la mort du malade.

En somme tous les muscles soumis à la volonté peuvent être intéressés; cependant les sphincters sont respectés.

L'atrophie musculaire ne fait pas partie habituellement du tableau de la myasthénie légitime; on la retrouve cependant dans des cas assez nombreux, ordinairement au niveau de la racine des membres. Il n'y a pas de secousses fibrillaires.

Troubles des réactions électriques. — Réaction myasthénique ou de Jolly : elle manque dans beaucoup de cas de myasthénie et on peut l'observer en dehors de cette affection; c'est néanmoins un signe de valeur.

Les autres troubles des réactions électriques sont rares; on observe exceptionnellement la D. R. dans certains cas d'atrophie musculaire.

Les réflexes sont ordinairement normaux; parfois il y a diminution ou abolition des réflexes tendineux; les réflexes cutanés sont exceptionnellement atteints.

Pas de troubles dans le territoire des muscles lisses.

Troubles trophiques et vaso-moteurs. — Ils sont exceptionnels, l'atrophie musculaire mise à part.

Troubles de la sensibilité. — Les troubles subjectifs sont assez fréquents : paresthésies, douleurs même. Les troubles de la sensibilité objective font entièrement défaut.

Absence de troubles du côté des organes des sens et de troubles psychiques.

Ponction lombaire, habituellement négative.

Troubles viscéraux. — Troubles respiratoires : dyspnée due à la parésie des muscles respiratoires striés.

Troubles cardio-vasculaires : cœur, quelques troubles d'origine musculaire; circulation, hypotension artérielle fréquemment retrouvée ces dernières années.

Extrême rareté des troubles des appareils digestif et génito-urinaire.

Troubles des glandes vasculaires sanguines : importance de leur étude à l'heure actuelle.

Appareil hémopoïétique : anémie, mononucléose.

Surrénales : hypotension fréquente; ligne blanche et pigmentation dans quelques cas.

Thymus : Hypertrophie ou persistance dans certains cas.

Thyroïde et parathyroïdes : association fréquente de signes basedowiens; absence de tétanie.

Hypophyse : absence de troubles qu'on puisse lui rapporter avec certitude.

Bilan des échanges nutritifs : recherches de Kauffmann, de Claude et Blanchetière.

Absence de signes généraux et en particulier de fièvre.

Observations

Avant d'entreprendre l'étude clinique de la myasthénie, je vais exposer les observations que j'ai pu recueillir à la Salpêtrière dans ces dernières années. Elles sont au nombre de huit ; deux sont inédites, les autres ont paru dans divers recueils ; une seule a été suivie d'autopsie ; deux autres se sont terminées par la mort, mais l'autopsie a été refusée ; dans un cas et dans l'autre la malade est morte après avoir quitté mon service depuis plusieurs mois. Quatre malades peuvent être considérés comme guéris, au moins temporairement ; une malade améliorée, se trouve encore comme admise dans mes divisions de la Salpêtrière.

Observation I. — *Myasthénie généralisée ayant débuté par de la dysarthrie et de la dysphagie ; mort au bout d'un an par syncope. Autopsie : intégrité du système nerveux central et périphérique, lésions viscérales légères (foie, rate, ganglions* [1]).

B..., vingt et un ans, garçon épicier, entre à la clinique de la Salpêtrière, les premiers jours d'avril 1904. Rien d'intéressant dans ses antécédents de famille. Lui-même a eu, dans sa première enfance, une fièvre muqueuse, et à dix ans la scarlatine. Pas de syphilis, pas d'éthylisme ni d'intoxication d'aucune sorte.

La maladie actuelle a débuté brusquement, le 14 juillet 1903 ; en rentrant chez lui, il s'aperçut tout à coup qu'il ne pouvait plus articuler les mots ; tout disparut en cinq minutes, et c'est seulement le 15 septembre suivant que la dysarthrie reparut d'une façon définitive : la langue s'embarrasse lorsqu'il veut causer ; au bout de dix minutes de repos, l'embarras disparaît. Cette parésie linguale se montrant d'abord par crises, deux ou trois fois par jour, en arrive bientôt à se reproduire toutes les fois que le malade veut parler.

Très rapidement se montre une certaine parésie des membres supérieurs, apparaissant dès que le malade a travaillé depuis deux heures environ. Le froid augmente cette parésie que la chaleur et le repos font disparaître.

La diplopie apparaît au commencement de mars 1904.

Lors de son admission à la clinique, en avril 1904, on note les symptômes suivants : *voix* nasonnée ; dès que le malade parle quelques minutes, la parole devient de plus en plus confuse ; *déglutition* rapidement impossible : le malade, en mangeant, est obligé de se reposer à chaque instant ; *mastication* depuis quelque temps de plus en plus pénible. Plusieurs examens des yeux ne permettent pas de déceler la diplopie accusée par le malade ; une fois seulement, on note une légère parésie de la VIe paire droite, avec quelques secousses nystagmiformes.

1. Observation publiée dans les *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1905, n° 4, par Raymond et Alquier.

Le facies est inexpressif, sans plis ni rides; les paupières ne se ferment complètement que par un effort énergique; la bouche reste constamment entrouverte; le malade ne peut ni siffler, ni souffler ou gonfler les joues.

Les divers segments des membres supérieurs sont atteints d'une parésie permanente ne cédant pas au repos, particulièrement nette aux mains et aux doigts, accentuée aussi sur les deltoïdes et les muscles de la ceinture thoracique particulièrement à gauche.

Au cou, la flexion étant normale, l'extension et l'inclinaison latérale de la tête sont très affaiblies.

Au tronc, l'extension est seule atteinte, les autres mouvements ont conservé leur force.

Les membres inférieurs sont normaux; toutefois l'extension de la cuisse gauche sur le bassin présente une certaine faiblesse.

Il y a un certain amaigrissement, mais pas d'atrophie musculaire véritable.

Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux; aucun trouble de sensibilité.

B... accuse de fréquents bourdonnements d'oreille, surtout à gauche; l'audition est bonne. Aucun trouble du côté des organes des sens. Peu de troubles des *réactions électriques*: pas de réaction myasthénique; affaiblissement de l'excitabilité faradique et galvanique dans l'orbiculaire des lèvres, moins net dans les autres muscles.

Rien du côté des viscères; fréquentes palpitations quand le malade marche.

Pas de *troubles psychiques* nets; cependant la mémoire a un peu baissé depuis six mois, ainsi que l'intelligence.

Pendant le premier mois de son séjour dans mon service, l'état du malade resta stationnaire, la dysarthrie et la dysphagie étaient toujours considérables. L'examen électrique, pratiqué le 29 avril, montre la *réaction d'épuisement* nette à la face et à un moindre degré aux membres supérieurs.

On essaya d'abord des injections d'adrénaline, qui aggravèrent plutôt les symptômes, puis des injections de spermine qui furent suivies d'une légère amélioration.

Le malade quitta l'hôpital, mais revint au bout de quelques jours dans un état grave; tout effort lui devint impossible, il ne mangeait plus que couché.

En juin, il fut pris d'une congestion pulmonaire grippale, et mourut de syncope le 28 juin 1904.

Examen anatomique. — 1° *Centres nerveux.* — Sur toute la hauteur du névraxe, méningite légère, minime au niveau de la base du crâne où elle se réduit à quelques adhérences facilement décollables entre la dure-mère et les méninges molles du cerveau, de la protubérance et du bulbe, elle est plus étendue et plus intense au niveau des méninges rachidiennes : on constate un peu d'épaississement et de sclérose des méninges molles, avec sclérose de la partie superficielle de la moelle; enfin, en certains points, quelques adhérences entre la dure-mère et les méninges molles, au niveau des cordons postérieurs.

Dans le cerveau, les pédoncules, la protubérance et le bulbe, petits foyers multiples, présentant leur maximum de nombre et d'intensité dans les corps optostriés et la cap-

sule interne, ainsi que dans le locus niger de Soemmering. De ces foyers, les uns ont l'apparence de foyers hémorragiques récents ou de lacunes périvasculaires, d'autres sont constitués par des cavités plus régulières, en partie comblées par une trame névroglique plus ou moins dense, et paraissant plus anciens que les précédents.

Enfin, il existe des lésions cellulaires, atrophie, chromatolyse sans pigmentation, et des figures de neurophagie dans l'écorce cérébrale, la protubérance, le bulbe. Ces lésions diffuses dans le cerveau atteignent, surtout dans le mésencéphale, les cellules des noyaux de la calotte; les noyaux d'origine des nerfs craniens sont beaucoup moins touchés; dans le noyau ambigu et celui de la XIIe paire, un certain nombre de cellules sont altérées, le plus grand nombre étant entièrement respecté.

2° *Nerfs et muscles.* — Dans deux nerfs du bras, on trouve, par la méthode de Marchi, quelques granulations qui semblent sans aucune importance.

Dans le biceps brachial et à un moindre degré dans le myocarde, lésions d'ordre dégénératif (substance contractile fragmentée ou détruite remplacée par du protoplasma non différencié); mais les muscles de la langue et des cordes vocales par lesquels cependant avait débuté l'asthénie, ne présentaient rien de semblable.

3° *Viscères.* — Du côté du foie, très légère cirrhose périportale. Congestion assez intense du centre et de la périphérie du lobule, ébauchant l'aspect « noix muscade ». Lésions dégénératives des cellules, surtout dans la partie moyenne du lobule, consistant en un état trouble du protoplasma, une tuméfaction de certaines cellules dans lesquelles le noyau se colore mal, sans électivité.

Petites hémorragies multiples dans le pancréas, les surrénales et dans un ganglion lymphatique pris dans la région cœliaque; congestion des reins.

Les corpuscules de Malpighi de la rate sont moins développés que chez un sujet sain de même âge; dans le ganglion lymphatique examiné, le nombre des leucocytes est fortement diminué, avec présence de nombreux grands mononucléaires dans les follicules.

Le corps thyroïde est normal.

Observation II. — *Myasthénie généralisée ayant débuté par des troubles oculaires. Guérison en cinq mois, se maintenant au bout de sept ans*[1].

A..., quarante-trois ans, employé de commerce, entré dans mon service au mois de novembre 1901. Rien à noter dans ses antécédents de famille. Lui-même n'a jamais été malade, on relève cependant un certain degré d'alcoolisme déjà ancien; de 1895 à 1899, pendant un séjour en Algérie, il a pris une ou deux absinthes quotidiennes, et a été atteint alors d'un tremblement de la main droite qui l'a gêné quelques mois. Ce tremblement probablement éthylique a cessé rapidement après la suppression des boissons alcooliques.

L'affection actuelle a débuté en août 1901 par des troubles de la vue et de la diplopie qui apparaissait quand le malade avait lu ou écrit pendant quelques minutes.

1. Observation publiée dans la *Presse médicale*, 26 février 1902.

Huit jours plus tard, faiblesse des jambes et des membres supérieurs. Ces phénomènes de parésie ont atteint, dès le début, les divers segments des membres ; ils se sont accentués durant les mois suivants pour rester stationnaires depuis l'entrée du malade à l'hôpital.

Aucun trouble du côté des muscles de la face, le malade mâche et déglutit bien. Aucun trouble de la parole.

Etat en décembre 1901. — Malade en bonne santé apparente, aucune tare psychique.

Aucun trouble de la sensibilité.

Réflexes cutanés et tendineux normaux.

Pas de troubles trophiques, ni vasomoteurs; pas d'atrophie musculaire.

Aucun trouble moteur dans le domaine des muscles innervés par le facial, le vago-spinal, l'hypoglosse, le nerf masticateur : la déglutition se fait bien; la voix n'est pas nasonnée.

Il existe surtout des troubles d'impuissance motrice, cantonnés aux membres supérieurs et inférieurs.

L'asthénie est généralisée à tous les segments et porte sur tous les groupes musculaires ; elle n'est pas prédominante sur un groupe plutôt que sur un autre. Elle augmente rapidement à la suite d'une fatigue même légère. Ainsi, dans l'acte de marcher lorsque, après une nuit de bon sommeil, le malade veut se lever, les premiers pas sont assez correctement faits, puis, bientôt après, la fatigue survient et le malade est obligé de s'asseoir.

Couché dans le décubitus dorsal, le malade est impuissant à se relever seul sur son séant ; il ne peut s'étendre seul sur le parquet et tombe comme une masse, à genoux d'abord, puis, la tête butant première en avant sans que ses bras puissent lui fournir le secours et le point d'appui nécessaires. S'il cherche à se relever, il le fait un peu à la façon des myopathiques, se retourne lentement sur le côté, peut parfois se mettre à genoux et chercher ensuite à s'aider de ses jambes le long desquelles il voudrait grimper.

Les muscles du thorax et du cou paraissent au contraire avoir gardé toute leur force.

Du côté de l'œil, l'examen pratiqué par Dupuy-Dutemps a montré l'existence d'une paralysie complète du droit interne droit, la pupille ne dépassant pas en dedans la ligne médiane, et une parésie assez accusée du droit interne gauche. L'étude de la diplopie indique aussi une légère parésie des droits supérieur et inférieur gauches.

L'examen électrique, dû à M. le docteur Huet, a montré que les réactions faradique et galvanique étaient bien conservées tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Dans les muscles de l'éminence hypothénar, on constate à droite et à gauche de l'inversion polaire dans l'adducteur du petit doigt, mais sans lenteur des contractions; donc, s'il y a à ce niveau de la réaction de dégénérescence, elle est incomplètement caractérisée.

L'état général est bon; rien de viscéral. L'examen des urines, pratiqué à plusieurs reprises, n'a révélé aucune modification quantitative ou qualitative.

Evolution. — Pendant la première moitié de l'année 1902, l'état du malade est resté stationnaire; un mieux sensible s'était manifesté peu de temps après l'ingestion

de cachets de poudre de capsule surrénale et de thymus, mais il ne se maintient pas.

Une amélioration se dessine peu à peu dans l'été 1902, et, à la fin de l'année, le malade quitta l'hôpital à peu près guéri. La guérison s'est maintenue depuis; je m'en suis assuré moi-même en 1905 lorsque j'ai présenté ce malade à la Société de neurologie, avec mon ancien chef de clinique, Sicard [1]. J'ai encore eu de ses nouvelles à la fin de 1908, l'état était très satisfaisant.

Observation III. — *Myasthénie généralisée; début par des paresthésies au niveau de la nuque, puis par de la dysarthrie. Absence de troubles oculaires. Mort au bout de cinq ans, hors de l'hôpital*[2].

Mlle C..., âgée de trente-huit ans, crémière. Peu de chose à signaler dans ses antécédents; elle a eu trois accès de convulsions vers l'âge de trois mois, et de cinq à sept ans une rougeole, une bronchite et une coqueluche, mais sans grande gravité. Pendant dix-neuf ans, de quinze à trente-quatre ans, elle a exercé le métier de femme de chambre, elle gagnait bien sa vie, sans grande fatigue. Il y a quatre ans, elle prit une crèmerie et depuis cette époque, elle a été soumise à un véritable surmenage, restant debout douze à quatorze heures par jour.

La maladie débuta au mois d'octobre 1904; dès qu'elle parlait un peu, sa gorge se serrait et pendant une minute, elle ne pouvait articuler un mot. Peu de temps après, elle sentit qu'elle se fatiguait aisément et perdait ses forces.

Deux ans auparavant, au commencement de 1902, pendant l'hiver, Mlle C... se plaignit d'une sensation particulière de froid au niveau de la nuque, accompagnée d'un certain endolorissement de la région frontale. Ces sensations disparurent à la belle saison pour reparaître à l'automne, et se montrèrent plus violentes pendant les hivers 1902-1903 et 1903-1904.

En décembre 1904, après avoir trempé ses mains dans l'eau froide, elle ressentit au bout de quelques minutes un engourdissement des mains qui dura près de trois heures. Il lui fut dès lors impossible de continuer tout travail pénible; la racine des membres supérieurs était surtout atteinte. Peu de jours après, les membres inférieurs se prirent à leur tour, les troubles de la parole s'accentuèrent et la voix devint nasonnée, si bien que, dès le milieu du mois de décembre 1904, le tableau de la maladie était installé tel qu'il existe actuellement (1906).

Depuis cette époque, c'est-à-dire depuis seize mois, l'état est resté à peu près le même, avec des alternatives d'aggravation coïncidant avec les temps froids et humides et d'amélioration avec la belle saison.

La malade entre dans mon service de la Salpêtrière, au mois de mars 1906.

Examen du 23 mars 1906. — Aucune maladie organique, rien du côté des viscères. Le pouls régulier, bat à 80 à la minute; la tension artérielle mesurée à plusieurs reprises au sphygmomanomètre de Potain donne des chiffres variant entre 14 et 15.

1. Raymond et Sicard. *Société de neurologie*, janvier 1905.
2. Malade présentée à la *Société de neurologie*, par Raymond et Lejonne, séance du 5 avril 1906.

Les troubles pathologiques présentés par la malade se résument à des phénomènes de parésie et d'asthénie, atteignant de nombreux groupes musculaires, aussi bien ceux du domaine des nerfs craniens que ceux du tronc et des membres.

Muscles innervés par les nerfs craniens. — Le territoire du facial supérieur est peu atteint, l'occlusion des paupières est toutefois moins forte que normalement. Le territoire du facial inférieur est pris davantage, les mouvements des joues et surtout ceux des lèvres sont diminués de force et d'amplitude.

Rien du côté des yeux, sauf un léger degré de myopie.

Les muscles masticateurs sont très atteints, la bouche est difficilement ouverte toute grande, la projection en avant du maxillaire inférieur est impossible. La langue est moins touchée, c'est surtout l'élévation et l'abaissement de la pointe et le repliement qui sont diminués. Le voile du palais, symétrique, est peu mobile; le réflexe pharyngien est diminué, il y a parésie des muscles du pharynx. Du côté du larynx, on observe une parésie des cordes vocales portant surtout sur la corde vocale gauche.

Dans ces conditions, on comprend que la voix soit nasonnée, mal articulée, la mastication difficile, la déglutition très troublée.

Les muscles du *cou* sont tous un peu atteints; la malade a tendance, surtout si elle se penche un peu, à renverser la tête en arrière.

Les muscles du *membre supérieur* sont un peu plus faibles du côté droit; la parésie prédomine nettement au niveau de la racine, le trapèze étant à peu près respecté. Les muscles de la main sont relativement indemnes; toutefois, par la répétition des mouvements, on leur fait rapidement perdre la force.

Aux *membres inférieurs*, le côté gauche paraît un peu plus faible; les muscles de la racine sont nettement plus pris; les fléchisseurs de la cuisse sur le bassin et de la jambe sur la cuisse sont notablement plus parésiés que leurs antagonistes. Les muscles de la jambe et du pied ont, en grande partie, conservé leur vigueur, du moins lorsque la malade est au repos.

Les muscles du *thorax* et de l'*abdomen*, les muscles *moteurs de la colonne vertébrale* participent hautement au processus d'asthénie : même n'étant qu'à demi couchée, la malade est incapable de se mettre sur son séant les bras croisés; elle ne peut pousser lorsqu'elle va à la garde-robe, du fait de la parésie de la sangle abdominale.

Les divers mouvements de la colonne vertébrale s'exécutent sans aucune force. Par contre, les mouvements respiratoires des intercostaux et du diaphragme s'effectuent d'une manière satisfaisante et avec une amplitude suffisante.

Si l'on fait marcher la malade à grands pas, on met en évidence la parésie des muscles du tronc et de la ceinture pelvienne; tandis que la marche à petits pas s'effectue bien, au moins au début, dès que la malade fait un grand pas qui l'oblige à fléchir le genou et à mettre en jeu les muscles de la colonne vertébrale pour rétablir l'équilibre, elle oscille et manque de tomber.

De même, elle ne peut s'enlever pour monter sur une chaise par exemple, et si elle veut s'accroupir et se relever, ce n'est qu'en penchant le thorax.

Les réflexes tendineux sont normaux, sauf les réflexes olécraniens qui sont faibles. Il n'existe aucune atrophie musculaire.

L'examen électrique pratiqué par M. Huet ne permet pas de constater la réaction myasthénique; toutefois, il y a un peu de fatigabilité des muscles par la répétition assez prolongée des excitations faradiques et galvaniques.

Pas de troubles de la sensibilité. Rien du côté des organes des sens.

Réflexes abdominaux presque nuls; signe de Babinski négatif.

Pas de troubles sphinctériens. État psychique satisfaisant.

Évolution. — Malgré un traitement reconstituant, électrique, et opothérapique (poudre de surrénale, poudre de thymus, poudre de moelle osseuse, poudre d'ovaire), l'état de la malade resta stationnaire avec plutôt une tendance à l'aggravation, jusqu'à l'automne 1906, époque à laquelle elle quitta la Salpêtrière.

Je ne l'ai pas revue depuis cette époque, mais je sais qu'elle a succombé aux progrès de sa maladie dans le courant de 1907.

Observation IV. — *Myasthénie généralisée; début par du plosis; hypotension artérielle; mononucléose. Guérison en sept mois, se maintenant au bout de trois ans*[1].

L..., vingt-six ans, sergent fourrier, entre dans mon service le 19 mars 1906.

Rien à noter dans ses antécédents jusqu'à ces dernières années.

Depuis l'âge de vingt ans, il est au régiment; au bout de trois mois de service, il eut une pleurésie gauche qui guérit en un mois sans laisser de traces; il y a un an et demi, il a eu une blennorragie assez intense, mais qui guérit rapidement. Deuxième blennorragie plus légère au mois de janvier 1906, terminée complètement dans les premiers jours de février.

Le 4 février 1906, après une semaine de surmenage occasionné par une inspection générale qui l'obligeait à travailler à son bureau jusque passé minuit, le malade remarqua qu'il ne pouvait tenir les yeux complètement ouverts; la paupière supérieure retombait malgré lui.

Ce ptosis persista les jours suivants : le 10 février, le malade qui, depuis quelques jours, écrivait beaucoup, s'aperçut qu'au bout de quelques minutes de travail son poignet et sa main droite étaient comme parésiés.

Le 11 février, partant en permission et montant en chemin de fer, il pose son pied sur le marchepied, mais ne peut faire l'effort nécessaire pour s'enlever, deux camarades sont obligés de le hisser dans le compartiment.

Le lendemain, lassitude générale, tout mouvement prolongé est impossible. L'asthénie reste la même les jours suivants; le 15 février, diplopie dans le regard à droite; le 20, lorsque le malade a lu un peu, tout se brouille devant ses yeux; lorsqu'il mange, grande difficulté à ouvrir la bouche et à mâcher; lorsqu'il parle, la voix devient bientôt plus faible, bredouillante.

1. Malade présenté à la *Société de Neurologie*, par Raymond et Lejonne, séance du 5 avril 1906.

Le 22 février, il entre dans un hôpital militaire; les phénomènes s'aggravent d'abord, puis à partir du 25, sans traitement, le ptosis, l'asthénie générale diminuent.

Le 10 mars, le malade est assez amélioré pour pouvoir quitter l'hôpital ; il entre à la Salpêtrière le 19 mars.

Examen du 22 mars 1906. — Homme bien constitué, ne présentant aucune lésion viscérale. L'auscultation ne révèle aucune trace de son ancienne pleurésie.

Cœur régulier; mais le pouls ne bat qu'à 52 pulsations à la minute ; cette bradycardie est permanente; à la suite d'efforts, le nombre des pulsations n'augmente que d'une manière insignifiante; le malade n'a jamais présenté aucun des signes du pouls lent permanent. La tension artérielle oscille entre 14 et 15 au sphygmomanomètre de Potain.

Tout se réduit chez lui à des phénomènes de parésie ou d'asthénie musculaire et surtout à une fatigabilité rapide.

Territoire des nerfs craniens. — Encore actuellement, léger ptosis bilatéral. Parésie des deux droits externes, plus prononcée à gauche et se manifestant par une diplopie homonyme. En faisant porter rapidement dans des directions variées les yeux du malade, on met en évidence la fatigabilité des muscles, particulièrement du droit interne gauche, le globe oculaire s'arrête à un demi-centimètre de l'angle interne de l'œil.

A la face, il y a une certaine parésie des muscles de la joue du côté droit.

Les masticateurs sont atteints, mais d'une façon peu accentuée.

Rien d'anormal actuellement du côté de la langue, du pharynx, du larynx, du voile du palais.

Au niveau des *muscles des membres*, la parésie est plus accentuée à droite, aussi bien au bras qu'à la jambe.

Les muscles de la racine sont surtout atteints; au bras, les muscles de la ceinture scapulaire sont très affaiblis tandis que les petits muscles de la main ont leur force relativement conservée; le mécanisme de l'extension (triceps brachial, extenseurs des doigts), est plus atteint que celui de la flexion.

Aux membres inférieurs, même prédominance de la parésie au niveau de la racine et même intégrité relative des muscles des extrémités (triceps sural, muscles moteurs du pied et des orteils). D'ailleurs, par les mouvements répétés, on provoque la sensation de fatigue rapide même sur les muscles en apparence les plus puissants.

Le malade marche assez bien, mais les pas sont plutôt petits et il soulève peu la jambe; si on lui fait faire de grands pas, on met en évidence l'insuffisance des muscles de la racine des membres inférieurs; le malade fléchissant le genou a du mal à se relever et manque de tomber. Au contraire, il se tient facilement sur la pointe des pieds.

Muscles vertébraux et thoraco-abdominaux. — Au niveau du cou, les muscles antérieurs et les muscles latéraux sont affaiblis, les muscles postérieurs paraissent avoir conservé toute leur force; mais si l'on s'oppose cinq ou six fois de suite aux mouvements d'élévation ou de redressement en arrière de la tête, ceux-ci s'effectuent alors sans aucune force; quarante-huit heures après, l'épuisement persiste encore : le malade se plaint que sa tête est lourde sur ses épaules et a tendance à tomber en avant.

Les muscles propres du thorax, le diaphragme sont normaux et la respiration

s'effectue bien; cependant, au moment des grandes inspirations, il n'y a pas participation des inspirateurs accessoires (scalènes, sternomastoïdiens, petits pectoraux, etc.) plus ou moins asthéniques.

Les muscles moteurs de la colonne vertébrale sont très atteints, les extenseurs aussi bien que les fléchisseurs. L'équilibre n'est pas gêné dans la marche, ni dans la station debout; mais si l'équilibre est troublé, le malade ne peut le rétablir et tombe; il est incapable de s'asseoir sur son lit sans faire usage de ses mains; il peut s'accroupir mais non se relever, sans l'aide des membres supérieurs; il lui est impossible de s'enlever et de monter sur une chaise par exemple.

Les réflexes tendineux sont un peu vifs, les réflexes cutanés sont normaux.

Pas de troubles des réactions électriques. Aucun trouble de la sensibilité; pas de troubles trophiques. Intelligence absolument normale.

Évolution de la maladie. — Le malade fut mis au repos absolu et traité par des cachets de poudre de corps thyroïde et de poudre de moelle osseuse, puis par des cachets de capsule surrénale. Concurremment avec ce dernier traitement, on vit le pouls monter à 80 ou 85 pulsations, la tension artérielle s'éleva à 16 ou 17.

Le malade a quitté la Salpêtrière, guéri, en septembre 1906.

J'ai revu le malade plusieurs fois depuis cette époque, la dernière fois à la fin de 1908; l'état de santé est excellent, il fait maintenant 25 kilomètres à pied, 50 à bicyclette sans ressentir la moindre fatigue; il a repris le pas de gymnastique comme auparavant. La tension artérielle est à 16 environ. Le pouls s'est ralenti de nouveau et oscille entre 70 et 72.

Observation V. — *Myasthénie généralisée. Début par des paralysies oculaires qui restent seize mois le seul phénomène pathologique. Hypotension artérielle. Guérison à peu près complète au bout de deux ans et demi.*

S..., âgé de vingt-deux ans, employé aux contributions indirectes, vient consulter dans mon service de la Salpêtrière en mai 1907, pour des accidents oculaires ayant débuté au mois de juillet 1906.

Il n'y a rien à noter dans ses antécédents de famille, ni dans ses antécédents personnels, sauf une fièvre typhoïde d'intensité moyenne à l'âge de quatorze ans.

Préparant son droit, il s'est un peu surmené en 1906, jusqu'à l'apparition de ses accidents oculaires qui l'ont obligé à abandonner tout travail pénible et à entrer dans l'administration.

Au début de juillet 1906, dans un voyage en chemin de fer, le malade s'aperçoit en regardant à la portière que tout lui paraissait brouillé. Ce phénomène persiste une huitaine de jours. La santé, auparavant, était excellente, sauf des céphalées fréquentes pendant tout le cours de l'année 1906.

Sans traitement, les accidents disparurent jusqu'à la fin de juillet. Le 30 juillet, apparition brusque d'un ptosis double, la paupière gauche tombait davantage. En même temps, diplopie intense.

Examiné à Nancy, on lui dit que les trois nerfs moteurs oculaires étaient pris, et on lui fit un traitement électrique sans grand résultat.

Dès cette époque, l'état oculaire était essentiellement variable; à certains moments, le malade voyait les objets en face de lui simples, et à d'autres moments doubles; parfois même, la diplopie ne se manifestait pas dans les positions extrêmes du regard. La fatigue ne semblait avoir aucune influence sur la diplopie; le ptosis lui-même était des plus variables, souvent très accentué au réveil.

En septembre 1906, il prit du bromure de potassium à la dose de 2 grammes par jour; en octobre et novembre, on lui fit un traitement spécifique (liqueur de Van Swieten à l'intérieur et frictions), tout cela sans résultat.

Depuis cette époque, il y a plutôt une tendance à l'amélioration, mais les variations journalières persistent.

Examen du 29 mai 1907. — Tout se résume en des phénomènes oculaires. Voici l'examen de M. Dupuy-Dutemps : pas de lésions du fond de l'œil, pupilles normales. Du côté de l'œil gauche, très léger ptosis, avec parésie des droits supérieur et inférieur donnant lieu à de la diplopie en hauteur. Du côté de l'œil droit, il existe encore une parésie très nette du droit externe, donnant lieu à de la diplopie homonyme, dans la position du regard vers la droite; cette diplopie n'est pas constante.

Il n'existe aucun trouble du côté du système nerveux, le malade est peu musclé et un peu mou, mais il n'y a ni atrophie musculaire, ni fatigabilité; celle-ci est recherchée soigneusement, aussi bien au niveau des muscles de la racine des membres qu'au niveau de ceux des extrémités; elle n'existe à aucun degré.

Les réflexes sont normaux, la sensibilité est intacte. La ponction lombaire n'a montré aucun élément anormal dans le liquide céphalo-rachidien. Au point de vue viscéral, rien à noter, sauf que le cœur ne bat qu'à 64, et que la tension artérielle est peu élevée et oscille entre 14 et 15 1/2 au sphygmomanomètre de Potain. Le sang examiné microscopiquement est normal.

Évolution. — Le traitement électrique est continué jusqu'au mois d'octobre, trois fois par semaine, à la Salpêtrière; le malade a tendance à s'améliorer jusqu'au milieu de septembre.

A la fin de ce mois, il s'aperçoit, en montant les escaliers, qu'il a de la difficulté à lever les jambes, il se fatigue très vite en marchant, mais peut repartir dès qu'il s'est reposé quelques minutes. Il lui est difficile de lever les bras et de les porter en arrière; il a une certaine difficulté à mâcher ses aliments; tous ces symptômes s'installent en deux ou trois jours, mais restent d'abord légers.

Le 10 octobre 1907, deux jours après son incorporation au régiment, après une marche de 5 kilomètres, il ressent une fatigue générale, avec une sensation d'endoloris-sement des membres inférieurs; le lendemain, il a grand'peine à monter les escaliers pour aller à la visite.

Depuis cette époque, jusqu'au mois de décembre 1907, son état reste stationnaire; il passe presque tout son temps à l'hôpital militaire, où on lui fait encore un traitement mercuriel (frictions). Certains jours, il se trouve assez bien, peut faire une marche de

cinquante minutes; parfois, au contraire, il a une véritable faiblesse généralisée, et se traîne d'un lit à l'autre.

Il revient à ma consultation en décembre 1907.

Examen du 18 décembre 1907. — L'état général est bon et le malade paraît engraissé.

Toujours pas de symptôme viscéral. Il existe maintenant 108 pulsations à la minute, au repos. La tension artérielle est toujours faible, 15 au sphygmomanomètre de Potain.

La ligne blanche surrénale existe nettement. Assez fréquemment, des bouffées de chaleur au niveau de la face. L'examen du sang montre 5 millions et demi de globules rouges et 5 120 globules blancs; la proportion des polynucléaires pour 100 n'est que de 53, il existe 25 grands mononucléaires et 21 lymphocytes. Le taux de l'hémoglobine, mesurée au Malassez, est de 15 p. 100.

Rien de pathologique du côté du foie ni du rein. Le corps thyroïde semble un peu gros.

Du côté des yeux, M. Dupuy-Dutemps note que le ptosis gauche, autrefois permanent, est actuellement intermittent. La diplopie persiste par parésie du droit externe gauche et du droit inférieur droit. Secousses nystagmiformes parétiques. Mouvement de convergence très incomplet; la convergence ne peut être maintenue que quelques instants, d'où gêne pour la lecture.

Au point de vue *musculaire*, il n'y a rien d'appréciable du côté de la face; par moments, le malade éprouve de la difficulté à mâcher ses aliments; pas de troubles de la déglutition. Les muscles de la nuque ont conservé leur puissance.

Aux membres supérieurs, il n'y a actuellement de pris que les mouvements d'extension du poignet sur l'avant-bras, et surtout ceux d'extension de l'avant-bras sur le bras qui, faibles au début, sont nuls dès la deuxième répétition.

Les muscles de la ceinture scapulaire, du thorax et de l'abdomen, de la ceinture pelvienne sont normaux.

Aux membres inférieurs, les seuls muscles pris sont les fléchisseurs de la jambe sur la cuisse, et de la cuisse sur le bassin.

On constate, en outre, l'abolition de tous les réflexes tendineux des membres supérieurs et des réflexes rotuliens. Mais on peut encore les obtenir par la percussion directe du muscle. Les réflexes achilléens, faibles à droite, sont à peu près normaux à gauche. Les réflexes cutanés, abdominaux et crémastériens, sont très vifs. Pas de signe de Babinski ni d'Oppenheim.

Pas d'atrophie musculaire, pas de contractions fibrillaires. L'examen électrique montre des réactions normales. Aucun trouble de la sensibilité; aucun trouble sphinctérien.

Évolution. — Le malade est mis au repos au lit; on lui donne de la poudre de surrénale, à raison de 30 centigrammes par jour.

Le 30 décembre, on note une certaine amélioration au point de vue musculaire; il n'y a plus guère que l'extension de l'avant-bras sur le bras qui soit faible. Le réflexe olécranien a reparu à droite, et les réflexes rotuliens sont revenus des deux côtés.

En février 1908, les phénomènes oculaires ont diminué; il existe parfois un peu de

diplopie verticale due à une légère parésie du droit supérieur et du droit inférieur de l'œil gauche. On n'observe plus la ligne blanche surrénale; la tension artérielle a remonté et oscille entre 16 et 17 1/2.

Nous n'avons pas revu le malade depuis mars 1908, mais nous avons su que son état s'était amélioré lentement, et qu'à la fin de l'année 1908, à part quelques légers troubles oculaires, il pouvait être considéré comme guéri.

Observation VI. — *Myasthénie généralisée. Début par les muscles de la nuque. Atrophie des trapèzes et des sterno-mastoïdiens. Gros troubles électriques. Hypotension artérielle et ligne blanche. Guérison en un an*[1].

G..., trente-huit ans, fondeur. Rien de particulier dans ses antécédents de famille; lui-même a eu la syphilis à vingt-cinq ans; il n'en présente actuellement aucune trace. Il est fondeur depuis six ans, et, dix à onze heures par jour, il manie devant un four brûlant des lingots pesant 60 kilogrammes et plus; il boit environ 3 litres de vin par jour.

La maladie débuta en janvier 1908; un matin, au réveil, sa tête tombait sur le sternum, et il était dans l'impossibilité de la lever.

L'atrophie musculaire suivit de très près cette paralysie des muscles de la nuque.

En mars 1908, les troubles gagnèrent peu à peu la face, puis les membres supérieurs.

État en juillet 1908. — Phénomènes musculaires. — Les muscles postérieurs du *cou* sont très touchés, le trapèze est très atrophié, et il est vraisemblable qu'il en est de même pour les muscles profonds de la nuque. La force musculaire est très diminuée dans tous les muscles extenseurs de la tête, il suffit d'un doigt pour vaincre leur résistance.

Les sterno-mastoïdiens sont parésiés et atrophiés, mais moins que les trapèzes.

Il existe une hyperexcitabilité mécanique très nette des trapèzes; quand on percute l'un de ces muscles, on voit une contraction lente suivre immédiatement l'excitation, puis, sans renouveler l'excitation, une série de contractions également lentes et de plus en plus faibles.

Au point de vue électrique, M. Huet a constaté la D. R. dans la partie supérieure et moyenne du trapèze droit, et sur la partie moyenne du trapèze gauche. Trace de D. R. partielle sur les rhomboïdes.

Réactions sensiblement normales sur les autres muscles, sterno-mastoïdiens, muscles de la ceinture scapulaire, etc.

Muscles innervés par les nerfs craniens. — La face est lisse, sans plis et sans rides au repos; les mouvements commandés, plissement du front, occlusion des yeux, gonflement des joues, se font, mais sans force.

L'occlusion des paupières est facilement empêchée; très rapidement, d'ailleurs, les bords libres restent à une certaine distance l'un de l'autre, laissant entre eux une fente qui permet de voir le blanc de l'œil.

1. Malade présenté par Claude et Vincent à la *Société de neurologie*, séance du 2 juillet 1908.

Les mouvements de latéralité des yeux sont paresseux et très difficilement les globes oculaires atteignent la limite extrême de leur course.

Les muscles masticateurs ont conservé leur force. La langue fonctionne assez bien, mais si le malade soutient une longue conversation, sa langue s'embarrasse, et il finit par bredouiller. Peu de troubles du côté du voile du palais ; cependant, le malade rend parfois les liquides par le nez. Le pharynx est très pris et la déglutition très pénible.

Muscles des membres et du tronc. — Relativement moins touchés. Aux membres supérieurs, les plus atteints sont ceux de la ceinture scapulaire, les omoplates ont l'aspect des scapula alata, et leur adduction se fait sans force.

Les muscles de ces diverses parties du corps paraissent assez bien conservés, mais le malade dit qu'il était remarquablement musclé, et que ses bras et ses jambes ont fondu.

Tous ces phénomènes musculaires se font remarquer par leur grande variabilité, la fatigabilité varie d'un moment de la journée à l'autre, d'un mois à l'autre.

L'exploration des autres fonctions nerveuses est négative. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux. Pas de troubles du côté de la sensibilité, ni du côté des organes des sens. Intelligence normale.

Il existe chez lui des phénomènes que l'on peut qualifier de *surrénaux* : il présente une pigmentation anormale du corps ; il est vrai que, puddleur, il travaille à de hautes températures : le phénomène de la ligne blanche est très net et très persistant ; enfin, il présente de l'hypotension artérielle, le sphygmomanomètre de Potain n'a jamais marqué chez lui plus de 13,5 à 14.

Au point de vue viscéral, notons que si le foie dépasse de deux travers de doigt les fausses côtes, il ne paraît pas présenter de troubles de fonctionnement (glycosurie alimentaire négative, pas de pigments biliaires, ni de dérivés sulfo-conjugués dans l'urine). Le cœur fonctionne bien, le pouls au repos bat à 66. Il existe de l'anémie, 3 400 000 globules rouges et 5 000 globules blancs, et 9,75 p. 100 d'hémoglobine à l'hémoglobinimètre de Malassez, au lieu de 14 p. 100, taux normal.

Le rein fonctionne bien ; la toxicité urinaire est exagérée : 25 centimètres cubes suffisent à tuer un lapin de 1 kilogramme, et cela malgré des urines peu concentrées, d'un volume de 1 800 centimètres cubes par vingt-quatre heures.

Évolution. — Le malade est traité par la poudre de surrénale, dont il absorbe 30 centigrammes en moyenne par jour, avec, de temps à autre, des interruptions de trois semaines et davantage.

En décembre 1908, il est de nouveau présenté à la *Société de neurologie*, très grandement amélioré, par MM. Claude et Vincent.

Le poids du malade est passé de 57 kilogrammes à 66 ; les globules rouges de 3 400 000 se sont élevés à 5 100 000. Il y a disparition complète des parésies musculaires et de l'asthénie ; les mouvements de flexion et d'extension de la tête sont normaux, ainsi que ceux de la face. L'atrophie musculaire si nette dans les muscles de la nuque et de la ceinture scapulaire n'est plus apparente.

Toutefois, on constate encore de la D. R. partielle dans les parties supérieure et moyenne des trapèzes avec prédominance dans le trapèze droit.

Le phénomène de la raie blanche existe encore, mais moins marqué. La pression artérielle est de 15 centimètres. La toxicité urinaire, au-dessous de la normale en novembre, alors que le malade finissait un traitement surrénal, à la dose de 30 centigrammes par jour, est de nouveau élevée au début de décembre, le malade ne prenant plus que 10 centigrammes de surrénale, après une suspension de traitement de vingt jours.

Deux mois plus tard, le malade quitte l'hôpital complètement guéri, la tension artérielle est remontée à 17, le phénomène de la ligne blanche ne se produit plus.

Observation VII. — *Myasthénie généralisée consécutive à des angines. Début par des troubles du côté du voile du palais. Hypotension artérielle. Mononucléose. Polynévrite concomitante des membres inférieurs. Mort au bout de quatre ans.*

Madame P..., âgée de trente-cinq ans, entre dans mon service au mois d'avril 1907.

Rien à noter du côté des antécédents de famille; la malade elle-même s'est toujours bien portée jusqu'au milieu de l'hiver 1901-1902; elle est alors venue habiter avec son mari, qui est gendarme, une caserne nouvellement construite et humide, et, presque aussitôt, elle a eu une crise de douleurs rhumatismales, localisées surtout aux épaules.

En février 1903, angine assez légère, d'une durée de quatre à cinq jours.

La maladie actuelle paraît avoir débuté au mois d'août 1903, par une sensation de gêne dans le nez. Quand elle avait parlé un certain temps et s'était fatiguée, la voix devenait nasonnée; après quelque temps de repos, la voix redevenait de nouveau claire.

Au mois d'octobre, la malade se plaint de voir trouble; elle n'y voyait plus assez pour lire, et même n'osait pas se risquer seule dans la rue.

En juillet 1904, s'ajoute à ces phénomènes une sensation de fatigue générale; un médecin lui fait alors des injections, probablement mercurielles, et lui prescrit des bains très froids.

Frictions mercurielles en octobre 1904. En décembre, traitement électrique, toujours sans amélioration. En janvier 1905, apparition de la diplopie et du strabisme externe de l'œil gauche; à peu près en même temps commencent à s'installer des troubles de la déglutition.

En mars 1905, elle se plaint de quelques douleurs mal caractérisées au niveau des membres inférieurs; un médecin, consulté, reconnaît l'existence d'une parésie du pied gauche; pendant la marche, la pointe du pied traîne un peu par terre.

Cette parésie s'accentue les mois suivants, et en juin 1905, la malade va faire une cure à Néris; à la suite de son premier bain, elle est prise d'une très forte angine à fausses membranes qui dure une douzaine de jours; on ne lui fit pas d'injections de sérum; à la suite, elle prend une série de bains et reste quarante-cinq jours à Néris.

Cette angine ne semble pas avoir amené de modifications brusques dans l'état de la malade; les troubles de la vue, de la déglutition, de la phonation restent les mêmes, ainsi que la parésie de la jambe gauche.

La saison froide (hiver 1905-1906) amène une recrudescence de ces accidents.

Légère amélioration pendant l'été 1906 et nouvelle saison à Néris au mois de juin. En novembre, angine légère.

Depuis cette époque, l'état est resté stationnaire avec tendance à l'aggravation.

L'évolution des troubles de la parole et de la déglutition a été très caractéristique : au début, ils ne se manifestaient que le soir; petit à petit, le moment d'apparition dans la journée est devenu de plus en plus précoce.

La malade a remarqué que si elle met les mains dans l'eau froide, elle a les bras comme paralysés.

Examen du 8 mai 1907. — État de la musculature. — Muscles innervés par les nerfs crâniens. — Ce qui frappe d'abord à l'examen de la malade c'est le strabisme externe très prononcé de l'œil gauche; l'orbiculaire des paupières est parésié des deux côtés, l'occlusion complète des yeux est impossible; il reste une fente assez notable, surtout du côté droit.

Les muscles moteurs de l'œil droit sont normaux; du côté gauche, le releveur palpébral est légèrement parésié, le droit supérieur et le droit inférieur sont un peu touchés; le droit interne est très paralysé. Les réflexes pupillaires sont normaux ainsi que le fond de l'œil.

Les muscles du front sont intacts; ceux des lèvres et des joues sont un peu atteints, la malade éprouve une certaine difficulté à siffler et à souffler.

Les mouvements de la langue sont normaux, toutefois la parole devient confuse et bredouillée quand la malade a parlé un quart d'heure; un repos de quelques minutes suffit à lui rendre sa netteté.

Le voile est légèrement parésié; l'examen du larynx par M. Gellé, a montré qu'au début les cordes vocales, dans la respiration tranquille, sont normalement écartées, mais si l'on fait parler la malade un certain temps, on constate, en lui faisant émettre un son, une parésie assez accentuée des deux cordes vocales, à peu près égale des deux côtés et qui s'accentue graduellement au fur et à mesure qu'on fait parler la malade. La contraction musculaire va en s'affaiblissant pour reparaître à peu près comme au début quand on a laissé la malade au repos. Des phénomènes analogues se produisent du côté du voile.

La déglutition est assez troublée et les liquides refluent parfois par le nez; il y a certainement parésie des muscles du pharynx; le réflexe pharyngien existe; en revanche, les muscles masticateurs paraissent normaux.

Du côté du cou, les muscles fléchisseurs de la tête sont affaiblis, les extenseurs et les rotateurs résistent au contraire avec énergie.

Aux membres supérieurs, il existe une parésie surtout accentuée au niveau de la racine du membre; les muscles de la ceinture scapulaire sont très pris et n'offrent aucune résistance. Au bras, l'extension est bonne, mais la flexion est très faible et devient rapidement nulle au bout de deux ou trois mouvements.

Les muscles de l'avant-bras et de la main ont conservé toute leur force; ils ne présentent qu'une fatigabilité très rapide.

Les muscles du *thorax*, de la *sangle abdominale*, de la *colonne vertébrale* fonctionnent bien.

Au niveau des membres inférieurs, il existe un certain degré de parésie et surtout de fatigabilité des muscles de la ceinture pelvienne; la malade éprouve une certaine difficulté à faire de grands pas; elle a du mal à monter sur une chaise, etc.

Les muscles de la cuisse, extenseurs, fléchisseurs, adducteurs, sont, au contraire, à peu près normaux. En revanche, les muscles de la jambe et du pied sont atteints d'une parésie permanente affectant la même distribution à droite et à gauche, atteignant tout particulièrement les extenseurs des orteils et le jambier antérieur, et un peu moins les péroniers et surtout les jumeaux et le soléaire.

L'examen électrique pratiqué par M. Huet confirme d'ailleurs ces constatations.

L'excitabilité faradique et galvanique est bonne en quantité et en qualité au niveau des membres supérieurs, du tronc, de la ceinture pelvienne, des cuisses. Il n'existe pas de réaction myasthénique.

En revanche, on constate sur les jambiers antérieurs des altérations des réactions électriques analogues à celles qui existent dans la D. R. à une période éloignée du début.

Sur les extenseurs des orteils, il n'y a pas de D. R. caractérisée actuellement, mais il est possible que celle-ci ait existé et soit en partie réparée. Sur les péroniers, l'excitabilité faradique et galvanique est meilleure en quantité et sans altérations qualitatives. Sur les jumeaux, l'excitabilité faradique et galvanique est assez diminuée, sans manifestations actuelles de D. R.

Tous les réflexes tendineux sont faibles aux membres supérieurs, mais il est très facile de provoquer la contraction idiomusculaire au niveau des muscles de la ceinture scapulaire, du biceps et du triceps, du long supinateur et des extenseurs des doigts. A la moindre percussion, le faisceau musculaire excité se dessine sous la peau.

Aux membres inférieurs, au contraire, on ne provoque sur aucun muscle la contraction idiomusculaire; les réflexes rotuliens sont assez vifs et, par contre, les réflexes achilléens sont abolis. Le réflexe plantaire est en flexion des deux côtés; les réflexes cutanés abdominaux sont normaux.

Il paraît exister un peu d'atrophie musculaire diffuse au niveau des jambes et la malade elle-même dit que ses jambes ont maigri.

Aucun trouble de la sensibilité subjective ni objective, sauf au niveau des jambes quelques douleurs diffuses particulièrement dans les mollets et un peu de sensibilité à la pression des masses musculaires. Le trajet des nerfs n'est pas douloureux.

Au point de vue viscéral, le foie est un peu petit, mais sa consistance n'est pas augmentée; la rate est normale; le sommet du poumon droit est suspect, toutefois l'examen des crachats n'a pas montré de bacilles de Koch.

Rien au cœur; le pouls est régulier, mais rapide, battant à 120; au repos la tension varie entre 12 et 13 au sphygmomanomètre de Potain. Rien d'anormal dans les urines.

L'examen du sang montre 3 700 000 globules rouges et 7 800 globules blancs. Parmi ceux-ci, il y a 57 p. 100 de polynucléaires, 41,5 p. 100 de mononucléaires, comprenant 32,5 moyens et 9 grands mononucléaires; il y a seulement 1,5 p. 100 de lymphocytes

L'hémoglobine est diminuée, seulement 11 p. 100 au Malassez. Donc anémie et leucocytose légère, surtout mononucléose.

Évolution — La malade est soumise d'abord à un traitement hypophysaire, 10 centigrammes de poudre tous les jours pendant quinze jours; après dix jours d'arrêt, traitement à la fois surrénal et hypophysaire aux mêmes doses. Sous cette influence, il paraît y avoir une certaine amélioration. La tension artérielle monte à 15; la proportion des mononucléaires descend de 43 à 33 p. 100.

Les membres inférieurs sont traités par l'électricité.

L'amélioration paraît se maintenir jusqu'au mois de septembre; puis, l'état s'aggrave rapidement malgré la continuation du traitement, et la malade meurt de troubles bulbaires progressifs, presque subitement, le 28 octobre 1907.

L'autopsie a été refusée.

Observation VIII. — *Myasthénie généralisée associée à une maladie de Basedow. Légère atrophie musculaire. Hypotension artérielle. Mononucléose. Amélioration à la suite d'un traitement surrénal*[1].

Mme D..., âgée de cinquante et un ans, est née dans la Haute-Loire, dans une région où le goitre est fréquent. Rien d'intéressant dans ses antécédents.

En 1902, elle se trouva très fatiguée et, en même temps, se plaignit de vives douleurs dans les masses musculaires et les articulations des membres.

Depuis cette époque son état est instable, tantôt bien portante, tantôt épuisée, obligée de garder un repos absolu.

En mai 1904, vomissements et crises gastriques douloureuses persistant jusque fin juillet. A cette époque, signes manifestes de goitre exophtalmique; grand amaigrissement; pas de manifestations tabétiques.

Après cessation des vomissements, l'état s'améliore très rapidement en septembre et octobre.

Examen fin novembre 1904. — Signes nets de maladie de Basedow (exophtalmie, tuméfaction du corps thyroïde, danse des artères du cou, tachycardie, tremblement ténu, émotivité).

Tension artérielle variable, entre 15 et 20 selon les jours.

Aucun trouble de la sensibilité, ni des fonctions sensorielles ou trophiques.

Troubles moteurs. — La malade dans son lit est obligée de faire un effort très pénible pour s'asseoir; pour se lever d'une chaise, elle est obligée de se cramponner à un meuble placé devant elle; accroupie à terre, elle ne peut arriver à se redresser sur ses jambes; elle marche à petits pas et prend un point d'appui sur les meubles ou les murs : très rapidement elle est à bout de forces. Il y a de sensibles variations dans l'état de la malade. Atrophie de toutes les masses musculaires. Pas de contractions

1. Malade présentée antérieurement par Brissaud et Bauer à la *Société de neurologie*, séance du 1er décembre 1904.

fibrillaires. Pas de troubles des réactions électriques. Réflexes faibles aux membres inférieurs. Hypotonie généralisée.

Pas d'ophtalmoplégie externe ni de ptosis, légère inégalité pupillaire.

Pas de troubles de la parole, ni de la déglutition. Pas de crises de dyspnée, mais dyspnée d'effort.

Cette malade a été hospitalisée en mai 1905 dans mes divisions de la Salpêtrière, encore assez asthénique, mais dans un état relativement satisfaisant; elle pouvait marcher, faire quelques travaux d'aiguille peu pénibles.

En juin 1908, rechute sans cause occasionnelle évidente.

Examen de juin 1908. — A cette époque, on constate une asthénie assez considérable, surtout au niveau des muscles de la racine des membres et des muscles du tronc; elle ne peut porter un poids un peu lourd; pour monter dans son lit, elle commence par s'y asseoir, puis s'y étend en se renversant en arrière; couchée, elle se met difficilement sur son séant. Elle marche à petits pas et perd son équilibre si on essaye de lui faire faire de grands pas. Elle ne peut s'enlever pour monter sur une chaise, même en s'aidant des mains. Pour s'accroupir, elle ébauche le mouvement, puis tombe si elle se baisse trop; pour se relever elle est obligée de s'accrocher à un lit et encore n'y arrive pas complètement sans aide.

L'affaiblissement musculaire est moins grand au niveau des muscles des extrémités; les fléchisseurs sont plus atteints que les extenseurs.

Pas de phénomènes myasthéniques du côté du cou, ni dans le territoire des nerfs craniens. La parole, la mastication, la déglutition sont satisfaisantes; pas de troubles oculaires.

La malade est amaigrie, mais, en outre, il existe un certain degré d'amyotrophie au niveau des muscles du bras et de l'épaule.

Les réflexes tendineux et cutanés existent, ils paraissent un peu affaiblis.

L'examen électrique pratiqué par M. Huet ne montre qu'une légère diminution de l'excitabilité galvanique et faradique répartie uniformément sur les différents muscles.

Aucun trouble de la sensibilité subjective, ni objective. L'hypotonie persiste, toujours assez accentuée.

On retrouve tous les signes de la maladie de Basedow, qui est demeurée stationnaire : le goitre, très léger actuellement depuis le traitement électrique, l'exophtalmie, la tachycardie, le tremblement menu et rapide, les bouffées de chaleur et les crises de diarrhée, le psychisme émotif et instable.

Au point de vue viscéral, à part une tension artérielle de 15 au sphygmomanomètre de Potain, et au cœur un léger souffle de la base, probablement anorganique, il n'y a rien à signaler. Pas de ligne blanche surrénale, ni de pigmentation.

Evolution. — On lui fait un traitement par le glycérophosphate de chaux, puis par la poudre de capsules surrénales à la dose de 20 centigrammes par jour. Dès le huitième jour de ce dernier traitement, la tension artérielle remonte à 20.

Le traitement est arrêté au mois de septembre. L'asthénie a bien diminué et la

malade se fatigue beaucoup moins rapidement. La tension artérielle retombe à 17 dès la cessation du traitement.

Une deuxième rechute, moins sérieuse, se manifeste au début d'octobre 1908, à l'occasion d'une grippe légère. L'état est en tout semblable à celui de juin 1908 : la fatigabilité des muscles du tronc et de la racine des membres est intense, les muscles des extrémités sont très peu pris, les muscles innervés par les nerfs craniens sont complètement respectés.

Après un deuxième traitement surrénal, la malade peut quitter l'infirmerie en novembre et retourner dans sa division très améliorée. Cette amélioration se maintenait encore six mois après.

Le 10 octobre 1908, j'ai fait pratiquer chez cette malade une biopsie au niveau du deltoïde droit; celle-ci a montré une infiltration graisseuse assez considérable, des lésions d'atrophie simple de la fibre musculaire, enfin, dans l'intérieur, d'assez nombreuses fibres, de fines granulations en séries linéaires colorées en rouge foncé par le Scharlach ou le Soudan III.

Symptômes

Le mode de début de la myasthénie est fort variable; il est tantôt brusque, tantôt plus souvent au contraire insidieux, précédé par une assez longue période de préparation; ainsi Mme P... a, pendant plusieurs mois, simplement un peu de nasonnement; S..., pendant quatre ou cinq semaines, a la vue un peu brouillée. Il n'est pas rare d'observer des phénomènes douloureux prodromiques, le plus souvent de la céphalée, ordinairement occipitale, parfois des paresthésies diverses, ces troubles pouvant se montrer très longtemps avant le début des accidents. Mlle C..., deux ans avant l'éclosion de sa maladie, se plaignait d'une sensation toute particulière de froid au niveau de la nuque, accompagnée d'un endolorissement de la région frontale, sensation qui disparaissait avec la belle saison. Mais, que le début soit brusque ou insidieux, il n'est pas rare de voir chaque symptôme, lorqu'il apparaît, se montrer d'emblée avec toute son intensité; c'est ainsi que chez S..., le ptosis et la diplopie se sont constitués en vingt-quatre heures, que chez Mlle C... la parésie des membres supérieurs s'est montrée brusquement après une immersion des mains dans l'eau froide.

Troubles moteurs

En général, c'est dans le territoire des nerfs crâniens qu'apparaissent les premiers symptômes, particulièrement dans le domaine des muscles moteurs de l'œil, mais la faiblesse parétique peut fréquemment débuter par les membres supérieurs ou inférieurs; il est plus rare de lui voir atteindre en premier lieu les muscles du cou ou du tronc.

Les muscles atteints sont toujours pris d'emblée d'une manière symétrique; je ne connais guère d'exception à cette règle sauf au niveau des muscles moteurs de l'œil.

Puis, tantôt l'asthénie a tendance à se généraliser et à atteindre un grand nombre de muscles de l'économie, tantôt, au contraire, elle reste cantonnée à un territoire restreint.

Quels que soient les muscles atteints, la manière dont ils sont pris est bien particulière; c'est là ce qui constitue la caractéristique de la maladie. Dans les cas les plus typiques il n'y a au début qu'une simple *fatigabilité*; ainsi Mme P..., lorsqu'elle commençait à parler, le faisait correctement, mais rapidement apparaissait la fatigue, et la voix devenait bredouillante et nasonnée, puis, après quelques minutes de repos, la parole était de nouveau claire et bien articulée.

Un degré de plus, et il n'y a plus seulement fatigabilité, mais *asthénie*; même après un long repos, les muscles considérés n'ont plus une force normale, la tendance à la fatigue se montre alors exagérée et après trois ou quatre mouvements le muscle est sans aucune force et semble paralysé; cette parésie peut durer un temps assez long; on peut la voir se montrer d'emblée sur des muscles non asthéniques, en apparence sains; ainsi chez L..., qui semblait avoir une intégrité complète des muscles de la nuque, après lui avoir fait baisser et relever la tête sept à huit fois de suite en s'opposant avec vigueur à ce mouvement, on déterminait de la sorte une paralysie permanente des extenseurs de la tête, et, pendant près de trois jours, le malade restait la tête inclinée sur la poitrine, incapable de la relever.

Enfin, dans un troisième stade, il existe non plus une asthénie augmentant rapidement par l'effort jusqu'à la parésie, mais bien une *parésie permanente*; qu'il s'agisse de paralysie vraie ou simplement d'asthénie à sa suprême puissance, la question n'a qu'un intérêt purement théorique, pratiquement le symptôme est le même : le groupe musculaire affecté est incapable de tout mouvement pendant un temps plus ou moins long qui peut parfois durer des semaines.

Ces trois stades, de fatigabilité, d'asthénie, et de parésie, qui peuvent se succéder lorsque la maladie progresse, fréquemment coexistent chez le même malade sur des groupes musculaires différents; souvent même le muscle aujourd'hui parésié se montre le lendemain simplement fatigable.

La mobilité et la fugacité des parésies, de l'asthénie et même jusqu'à un certain point de la fatigabilité constituent également un des meilleurs signes de la maladie, un trait qui ne se retrouve pas dans les asthénies symptomatiques.

J'entre maintenant dans le détail des territoires musculaires atteints; j'ai

dit que les *muscles innervés par les nerfs craniens* étaient le plus fréquemment pris. Parmi ceux-ci, les *muscles moteurs de l'œil* occupent certainement le premier rang. La chute du releveur de la paupière, le ptosis, est très fréquent, c'est bien souvent le premier symptôme en date. Je rappelle que chez L..., par exemple, c'est par du ptosis qu'a débuté la maladie : un soir, en travaillant à son bureau, il remarqua qu'il ne pouvait tenir les yeux complètement ouverts et que la paupière supérieure retombait malgré lui ; pendant six jours ce phénomène se montra seul, apparaissant vers la fin de la journée, dans les moments de fatigue.

Souvent, en même temps que le ptosis, apparaît un certain degré d'ophtalmoplégie externe, se traduisant par du strabisme et de la diplopie ; c'était, par exemple, le cas de mon malade S..., chez lequel on constata au début en même temps qu'un ptosis incomplet, des parésies légères et dissociées des trois nerfs moteurs oculaires ; plus tard, lorsque j'ai pu l'examiner (mai 1907), dix mois après le début des accidents, il n'existait plus à gauche qu'un très léger ptosis avec parésie des droits supérieur et inférieur ; à droite, il y avait une parésie du droit externe. Le territoire du moteur oculaire commun était donc intéressé d'un côté et celui du moteur oculaire externe du côté opposé. C'est un exemple de ce défaut de symétrie dans l'atteinte des muscles moteurs de l'œil sur lequel j'ai insisté plus haut et qui contraste avec la prise bilatérale régulière non seulement des muscles des membres, mais aussi de ceux de la face, des muscles masticateurs, etc. Dans quelques cas, l'ophtalmoplégie externe est totale et le malade présente le facies d'Hutchinson.

Il est exceptionnel que la musculature interne soit atteinte ; Grocco a cependant observé la fatigabilité du sphincter de l'iris ; K. Mendel, Renckі, ont fait des constatations de même ordre. Les troubles pupillaires, qu'on a parfois décrits : inégalité pupillaire, signe d'Argyll Robertson (Peters), me paraissent devoir être rapportés à des affections concomitantes.

J'en dirai autant de la saillie du globe oculaire observée chez certains malades ; on sait que fréquemment la myasthénie s'associe à la maladie de Basedow : si cette association est évidente comme chez ma malade Mme D... l'exophtalmie est facilement rapportée à sa véritable cause, mais dans les cas frustes on risque de l'attribuer à tort à la myasthénie.

Quant aux altérations du fond de l'œil, du nerf optique lui-même, elles n'appartiennent pas au tableau de la myasthénie, si elles existent ce ne peut être qu'à titre de complications.

L'asthénie des muscles moteurs de l'œil peut, pendant longtemps, être le seul symptôme de la maladie ; un cas très remarquable est fourni par mon malade S... que j'ai examiné un an après le début de son affection et qui, pendant six mois encore, n'a présenté que cet unique symptôme ; il n'y a pas là à

faire l'objection d'un examen insuffisant, car j'ai pensé dès le début à la myasthénie et j'ai recherché soigneusement chez lui la fatigabilité dans les divers territoires musculaires. Au bout d'un an et demi seulement, sont apparues d'autres localisations de la myasthénie; mais si elles ont permis le diagnostic, on peut cependant dire qu'elles ont été, somme toute, d'importance secondaire et que, comme dans le cas bien connu décrit par Karplus, c'est l'asthénie des muscles de l'œil qui a dominé tout le tableau clinique.

Plus rarement, les phénomènes oculaires sont légers et fugaces; ainsi L... n'a eu qu'un ptosis très peu accentué et une diplopie légère, et ces deux symptômes n'ont duré que quelques jours.

Dans quelques cas, les symptômes oculaires manquent complètement, parfois même dans des formes sévères comme chez ma malade Mlle C..., qui n'a jamais eu à aucun moment le moindre trouble du côté des yeux et qui pouvait lire fort longtemps sans ressentir aucune fatigue. Cette constatation négative n'est pas exceptionnelle, elle a été faite en particulier par Grund.

A côté des phénomènes oculaires, il convient de réserver une place importante à la *parésie des muscles de la face*; il existe ordinairement un certain degré de diplégie faciale. Dans certains cas, celle-ci est fort accusée atteignant à la fois le facial supérieur et le facial inférieur, le visage est comme figé, le front et les tempes lisses, sans plis ni rides, l'aspect rappelle assez celui des myopathiques du type Landouzy Dejerine. On observe de la lagophtalmie: le malade ne ferme pas complètement les paupières et la fente palpébrale reste toujours ouverte.

Cette diplégie faciale accompagnée d'ophtalmoplégie donne au visage un aspect spécial, figé et endormi, et dans certains cas on peut décrire un véritable *facies myasthénique*.

D'ordinaire, les choses ne vont pas jusque-là et l'orbiculaire des paupières (VIIe paire) est beaucoup moins pris que le releveur palpébral (IIIe paire), le malade ferme beaucoup plus facilement les yeux qu'il ne les ouvre. En général, le facial inférieur est moins atteint que le facial supérieur; mais cette règle souffre de nombreuses exceptions, et fréquemment le malade ne peut ni souffler, ni siffler, les lèvres sont parfois un peu éversées en dehors, la salive coule par les commissures labiales, les aliments stagnent entre les joues et les gencives.

Les *muscles masticateurs* sont atteints encore plus souvent que les muscles de la face et parfois la difficulté de mâcher les aliments est un des signes qui attirent au début l'attention des malades.

A la période d'état de la myasthénie, cette parésie des masticateurs est souvent considérable; ainsi chez Mlle C... la bouche était difficilement ouverte toute grande et la fermeture des mâchoires se faisait sans aucune force, les

mouvements latéraux étaient très diminués, la projection en avant du maxillaire inférieur impossible, et la malade ne pouvait mordre sa lèvre supérieure.

Parfois ces muscles restent complètement indemnes ; ainsi chez G... jamais je n'ai constaté l'asthénie ni même la fatigabilité des muscles masticateurs. Les réflexes massétérins peuvent être modifiés ; je les ai toujours trouvés normaux dans les cas que j'ai observés.

La *langue* participe assez fréquemment au processus myasthénique ; il est rare, il est vrai, que la parésie soit très prononcée, mais elle suffit en général pour modifier la voix et rendre défectueuse la prononciation de certaines consonnes ; ainsi chez Mlle C..., tandis que les voyelles étaient bien prononcées certaines consonnes, *b*, et *s*, par exemple, étaient tout à fait incorrectes ; il faut ajouter que la parésie des lèvres peut jouer également un rôle ; chez cette malade, en apparence la langue était peu touchée, l'allongement, les mouvements de latéralité étaient bien conservés, mais l'élévation et l'abaissement de la pointe, le mouvement de repliement étaient très diminués. Chez un autre de mes malades, B..., c'est par des troubles de l'articulation des mots que commença la maladie ; il s'aperçut tout d'un coup, en juillet 1903, qu'il articulait imparfaitement les mots ; tout disparut d'ailleurs en quelques minutes, mais le 15 septembre suivant le symptôme s'installait d'une manière définitive ; dès qu'il voulait parler, sa langue s'embarrassait, il se mettait à bredouiller ; au bout de dix minutes de repos, l'embarras de la parole disparaissait pour reparaître de nouveau. Cette parésie de la langue se montra d'abord par crises deux ou trois fois par jour puis arriva bientôt à se produire dès que le malade commençait à causer.

Par contre, il n'est pas rare de n'observer aucun trouble du côté de la motilité de la langue durant tout le cours de la maladie ; il en était ainsi chez mes malades A..., L..., par exemple.

D'ailleurs, les troubles de la phonation peuvent se montrer lorsque la langue est intacte, et reconnaître pour cause alors, soit la parésie du voile du palais, soit celle des cordes vocales.

Le *voile du palais* est certainement un des organes le plus fréquemment touchés ; son atteinte se traduit, si elle est légère, par un peu de nasonnement dans la voix ; si elle est plus accentuée, par le reflux des liquides par le nez. Examine-t-on avec l'abaisse-langue le voile du palais, on le trouve, en général, symétrique, mais il pend, flasque, et ne se mobilise guère lorsque le malade respire ou qu'il émet un son. Le nasonnement de la voix est assez souvent un des signes précoces de la myasthénie : chez Mlle C..., ce fut, avec des troubles laryngés, le symptôme qui succéda aux douleurs du début ; chez Mme P..., ce qui attira tout d'abord l'attention, c'est que, lorsqu'elle avait parlé

un certain temps, sa voix prenait le timbre nasonné pour redevenir de nouveau claire, après une période de repos.

Le *pharynx* est presque aussi souvent pris que le voile du palais, mais son atteinte est d'ordinaire plus tardive. La parésie accentuée des divers muscles du pharynx peut donner lieu à de graves troubles de la déglutition. Parfois même, le pharynx est beaucoup plus parésié que le voile du palais; chez G. ., par exemple, la voix n'était pas nasonnée, et ce n'était que rarement que le malade rendait les liquides par le nez, le voile du palais était donc peu pris; le pharynx, en revanche, était très parésié; la déglutition était, sinon complètement impossible, du moins tellement pénible que l'alimentation en était sérieusement entravée; un bol alimentaire solide restait dans le pharynx si une gorgée d'eau ne venait pas l'entraîner dans l'œsophage. La parésie pharyngée de ce malade céda assez rapidement; mais il n'en est pas toujours ainsi, cette parésie peut rendre obligatoire l'alimentation à la sonde qui n'est pas sans danger chez de pareils malades; elle peut, par elle-même, exposer le malade aux plus graves accidents, le conduire à l'inanition, amener une pneumonie de déglutition.

Assez fréquemment, on observe en même temps la diminution ou même l'abolition du réflexe pharyngé; toutefois, cette coïncidence n'est nullement la règle, et, pour ma part, dans les cas que je rapporte ici, je n'ai pas observé une seule fois la disparition de ce réflexe.

Les *muscles du larynx* peuvent être pris à leur tour, et là, également, on peut observer, soit, des phénomènes d'asthénie atteignant tout ou partie des muscles, soit beaucoup plus rarement, des parésies durables. Chez Mlle C..., il existait indéniablement une paralysie des cordes vocales marquée surtout sur la corde vocale gauche; cette parésie était variable, et, sans doute, il s'y joignait un élément asthénique, en ce sens qu'elle paraissait augmenter lorsque la malade avait parlé pendant quelque temps; mais si l'on éveillait la malade après une longue période de repos, la paralysie était facilement constatable au laryngoscope. Elle était donc permanente quoique variable selon les jours. Chez Mme P..., au contraire, la parésie des cordes vocales n'était pas permanente, c'était une simple fatigabilité disparaissant par un repos très court.

Ces divers troubles de la musculature innervée par les nerfs encéphalo-bulbaires sont excessivement fréquents; ils forment un des traits caractéristiques de la maladie; cependant ils peuvent manquer: Grund, en 1907, a publié un cas typique où ils faisaient défaut; on observait cependant, parfois, un peu de nystagmus et de strabisme divergent. L'auteur rappelle les cas de Patrick, Murri, Heversch, Albertoni, où l'absence de troubles encéphalo-bulbaires fut signalée. On peut, il est vrai, supposer qu'à un certain moment de l'évolution

les phénomènes bulbaires finiront par apparaître, mais, dans le cas de Grund, la maladie durait déjà depuis six ans.

En revanche, il n'est pas absolument rare de voir les troubles de la musculature du tronc ou des membres précéder, à plus ou moins longue échéance, les phénomènes oculo-bulbaires; c'était, par exemple, le cas d'un malade de Görner; chez mon malade G..., la maladie débuta par la faiblesse des muscles du cou et de la nuque: le malade s'était couché le soir en bonne santé apparente, le lendemain matin, sa tête retombait sur le sternum et il était dans l'impossibilité de la relever. Aucune sensation de fatigue musculaire localisée ou généralisée n'avait précédé cet accident. Ce n'est que deux mois plus tard que les troubles s'étendirent aux muscles innervés par les nerfs craniens, puis aux membres supérieurs.

Parmi les divers *muscles du cou*, ceux de la nuque sont le plus fréquemment atteints; le malade présente alors une attitude caractéristique : il ne peut relever la tête spontanément et la soutient avec ses mains. Les muscles antérieurs du cou sont, en général, moins pris, ils sont parfois parfaitement normaux, comme chez mon malade B..., par exemple. Cette règle souffre d'ailleurs de nombreuses exceptions; ainsi, chez mes deux malades, Mlle C.., et L..., les fléchisseurs et les rotateurs de la tête étaient plus atteints que les antagonistes : dès que Mlle C... se penchait un peu, sa tête se renversait en arrière.

L'atteinte des muscles du cou est extrêmement fréquente, ce que Strümpell explique par le fait que ces muscles sont continuellement en action pour soutenir la tête. Parfois, cependant, ils restent normaux, même dans des myasthénies spinales très accentuées, comme chez mon malade A..., par exemple.

Les *muscles du tronc* me paraissent très fréquemment touchés, plus peut-être qu'on ne l'enseigne généralement.

Dans les cas où leur asthénie n'est que légère, le malade ne s'en plaint pas, et il faut user d'artifices pour la mettre en évidence : le sujet étant couché, on le fait mettre sur son séant, les bras restant croisés; ou bien, debout, on lui fait faire de grands mouvements de flexion et d'extension et d'inclinaison latérale de la colonne vertébrale; on le fait s'accroupir et se relever ensuite les bras étendus; on lui commande de marcher lentement à très grands pas, de s'enlever sans l'aide des mains en grimpant sur une chaise, etc. ; par toutes ces manœuvres, on met en évidence la faiblesse des muscles moteurs de la colonne vertébrale, extenseurs (masse sacro-lombaire, long dorsal, ilio-spinaux), fléchisseurs (carré des lombes, droits et obliques de l'abdomen) et des muscles de la ceinture pelvienne (psoas iliaque), chez des malades où ces muscles sont suffisants dans les mouvements habituels de la vie courante. C'est ainsi que, chez L. .. la myasthénie des muscles du tronc aurait pu passer

inaperçue, elle ne gênait pas l'équilibre dans la station debout ni dans la marche à petits pas; cependant, ces muscles étaient très atteints, et l'on pouvait s'en rendre compte au moyen des divers exercices que je viens d'indiquer; le malade était incapable de s'asseoir sur son lit, sans faire usage des mains: il pouvait s'accroupir mais non se relever sans l'aide de ses membres supérieurs: il lui était impossible de s'enlever pour monter sur un escabeau: les grands mouvements de flexion et d'extension de la colonne vertébrale se faisaient sans aucune force.

La parésie plus accentuée des muscles du tronc peut s'accompagner d'attitudes vicieuses; pendant la marche, on peut observer de la lordose (Oppenheim, Jolly). Dans les cas d'intensité moyenne, si l'on fait coucher le malade sur un plan résistant, on le voit se relever un peu comme un myopathique. Ainsi, mon malade A..., pour se relever, se retournait lentement sur le côté, puis se mettait à genoux et cherchait ensuite à s'aider de ses jambes le long desquelles il voulait grimper. Debout, il avait une attitude hanchée.

Enfin, lorsque la parésie est intense, le malade reste confiné au lit, incapable même de se mettre sur son séant.

La myasthénie des *muscles des membres* est beaucoup plus fréquente que ne le croyaient, il y a quelques années, la plupart des auteurs, et, dans les observations récentes, il est fort rare qu'on ne l'ait pas observée au moins à un moment quelconque de l'évolution.

Elle peut être parfois assez limitée; alors, c'est presque toujours au niveau des muscles de la racine des membres qu'elle prédomine. Dans certains cas, on ne la retrouve qu'au niveau des membres supérieurs, les membres inférieurs étant indemnes; ainsi, chez G..., les muscles de la ceinture scapulaire étant très atteints, particulièrement le rhomboïde, le sus et le sous-épineux, les muscles du reste des membres supérieurs étaient beaucoup moins pris, et ceux des membres inférieurs étaient absolument indemnes. Il est vrai que, dans ce cas, il semble bien qu'avant d'être soumis à mon observation à la Salpêtrière les membres inférieurs avaient été, eux aussi, malades, car le patient racontait qu'à un moment tout ce qu'il pouvait faire, c'était d'aller de son lit à un fauteuil, puis, très rapidement, il devait regagner son lit.

Plus rarement, les membres inférieurs sont atteints à l'exclusion des membres supérieurs. Dans l'immense majorité des cas, les quatre membres sont touchés.

La faiblesse myasthénique ne prend pas, en général, les muscles isolément, elle a une certaine tendance à s'attaquer aux mécanismes musculaires, atteignant les uns et respectant leurs voisins ou leurs antagonistes. Ainsi, chez L..., aux membres supérieurs, le mécanisme de l'extension était beaucoup plus atteint que celui de la flexion; le triceps brachial et les extenseurs des

doigts étaient très faibles, tandis que, au contraire, le biceps, le long supinateur, les fléchisseurs des doigts étaient bien plus puissants.

De plus, bien qu'une des règles du processus myasthénique soit de prendre les muscles d'une façon symétrique, il n'est pas absolument rare d'observer, néanmoins, quelque différence entre les deux côtés ; c'est ainsi que chez L..., par exemple, la parésie était beaucoup plus accentuée du côté droit, aussi bien au bras qu'à la jambe.

Il faut bien dire, d'ailleurs, que dans la très grande majorité des cas, beaucoup plus de muscles sont atteints par le processus myasthénique qu'il ne semblerait au premier abord, et l'on peut mettre en évidence la fatigabilité des muscles, en apparence parfaitement normaux. Il n'en est pas toujours ainsi ; chez deux de mes malades, G... et Mme D..., la fatigabilité n'existait à aucun degré sur un grand nombre de territoires musculaires. Pour Mme D..., en particulier, en lui faisant serrer un dynamomètre comparativement avec une personne normale, la force de serrement était moins grande, car Mme D... est fort peu musclée, mais elle se maintenait constante et ne montrait nullement les signes d'un épuisement rapide.

Il est encore d'autres muscles qui peuvent être atteints dans la myasthénie, ce sont les *muscles de la respiration* et le *muscle cardiaque*.

La dyspnée est fréquemment observée, soit la simple dyspnée d'effort, soit la dyspnée spontanée. Cette dernière est, en général, un phénomène grave qui se voit dans les formes sévères, et qui, si elle est accentuée, est un signe de mauvais augure ; chez Mme P..., la dyspnée spontanée apparut peu de temps avant la terminaison fatale.

Parfois, il peut survenir de véritables accès de suffocation susceptibles d'emporter brusquement le malade ; Oppenheim y insiste longuement dans sa monographie. La parésie des muscles du larynx peut être pour quelque chose dans la dyspnée présentée par les malades ; d'autres fois, le diaphragme est plus ou moins atteint ; on peut, par la simple inspection thoracique, se rendre compte alors que l'excursion du diaphragme est diminuée, mais on le voit mieux par l'examen radiologique. E. Lévi, qui s'est livré à cet examen dans six cas, a trouvé deux fois l'excursion du diaphragme plus petite à la suite d'efforts répétés.

La parésie des muscles intercostaux peut également être une cause de dyspnée. Enfin, la respiration habituelle étant normale, les grandes inspirations peuvent être très gênées, par suite de l'asthénie des muscles inspirateurs accessoires (scalènes, sterno-mastoïdiens, petits pectoraux, etc.), comme c'était le cas chez L...

Le muscle cardiaque, d'après quelques auteurs, participerait assez fréquemment au processus myasthénique (Boldt, K. Mendel). Outre l'arythmie,

on a décrit la dilatation du cœur après l'effort ; toutefois, Lévi ne l'a retrouvée dans aucun des six cas où il l'a recherchée par l'examen radiologique : je ne l'ai jamais observée pour ma part.

La myasthénie atteint, somme toute, à peu près tous les muscles soumis à la volonté, elle respecte cependant les *sphincters* vésical et anal ; notons, il est vrai, qu'Osann a publié un cas où il notait l'épuisement des muscles du sphincter de la vessie. On ne me paraît pas avoir donné jusqu'ici une explication satisfaisante de cette intégrité des sphincters.

Atrophies musculaires

Une question très importante et actuellement à l'ordre du jour, c'est de savoir si ces muscles, si atteints dans leur fonctionnement par le processus myasthénique, et présentant ces troubles à trois degrés. fatigabilité, asthénie et parésie, sont également touchés dans leur trophisme. Il est classique de dire, et Oppenheim est formel sur ce point, même dans la dernière édition de son excellent manuel, qu'*on n'observe jamais d'atrophie musculaire dans la myasthénie*. Je crois, pour ma part, cette opinion trop absolue. En étudiant la pathogénie de l'affection, je discuterai les rapports que l'on peut établir entre la myopathie et la myasthénie, à un point de vue théorique et doctrinal.

Pratiquement, on a rencontré assez fréquemment, surtout dans ces dernières années, des atrophies musculaires dans des cas de myasthénies des plus légitimes. L'atrophie se montre dans les territoires les plus variés ; on l'observe parfois au niveau des muscles innervés par les nerfs craniens, ainsi, au niveau des frontaux (Brissaud et Lantzenberg), des masséters (Erb, Kojewnikoff), des muscles de la langue (Erb, Brissaud et Lantzenberg, Lévi). Le plus ordinairement, l'atrophie siège à la nuque et à la racine des membres ; on a décrit l'atrophie du faisceau claviculaire du grand pectoral avec consistance cireuse des masses musculaires de l'épaule (Launois, Klippel et Villaret), celle du splénius (Erb), celle du trapèze, du sterno-mastoïdien, des muscles de l'épaule (Brissaud et Lantzenberg), une atrophie musculaire à type scapulo-huméral (Laquer) ou encore l'atrophie des deux deltoïdes (Borgherini), l'atrophie du deltoïde, du trapèze, des muscles élévateurs de l'épaule et d'une portion du grand pectoral (P. Fabris).

Dans des cas plus rares, l'atrophie siégeait au niveau des extrémités, c'est ainsi que dans un cas publié par Murri, il existait de l'atrophie des muscles des éminences thénar et hypothénar ; Lévi note une fois, en même temps que de l'atrophie linguale, l'atrophie des petits muscles des mains. Cette atrophie peut enfin s'accompagner, exceptionnellement il est vrai, d'un certain degré d'hypertrophie de divers groupes musculaires (Fuchs).

Pour ma part, j'ai noté assez fréquemment l'atrophie musculaire chez les myasthéniques que j'ai pu observer ; c'est ainsi que, chez mon premier malade, B..., il existait un certain degré d'atrophie du biceps et du trapèze surtout sensible du côté gauche et d'autant plus frappant que le malade était gaucher ; peut-être y avait-il également un peu d'atrophie des muscles de la face ; en effet, le nez était effilé, pincé, et les paupières semblaient particulièrement minces. Je sais bien que dans certains cas on peut mettre faussement sur le compte de la myasthénie une atrophie musculaire qui appartient à une affection concomitante ; ainsi, chez Mme P..., l'atrophie diffuse des muscles de la jambe, particulièrement marquée au niveau du mollet, était évidemment causée par une polynévrite qui accompagnait la myasthénie. Dans certains cas, il peut être très difficile de savoir si c'est bien à la myasthénie que doit être rapportée une atrophie musculaire : chez Mme D. ., la malade observée par Brissaud et Bauer et qui est actuellement dans mes divisions de la Salpêtrière, à côté d'un amaigrissement généralisé, il existe très évidemment de l'amyotrophie au niveau des muscles de l'épaule et du bras ; la consistance de ces muscles est modifiée : à la palpation ils sont mous, pâteux et ne donnent nullement la sensation de résistance élastique du muscle sain ; la biopsie a d'ailleurs confirmé l'existence de lésions musculaires, au niveau du deltoïde en particulier. Mais comme la patiente est atteinte en même temps de maladie de Basedow, on peut se demander si cette atrophie musculaire ne doit pas être mise sur le compte de cette dernière affection : je ne le crois pas pour ma part et je tiens cette atrophie musculaire, répartie au niveau de la racine des membres, pour directement liée à la myasthénie.

Au contraire, pour expliquer l'atrophie musculaire observée chez G..., il n'y a pas à mettre en cause d'autre processus pathologique que la myasthénie, et cependant l'atrophie musculaire qu'il a présentée a été vraiment considérable. Elle a d'ailleurs eu une évolution assez particulière qui mérite qu'on s'y arrête : elle s'est montrée très rapidement au niveau des muscles de la nuque, très peu de temps après la parésie de ces muscles, puis elle s'est étendue, mais lentement, aux muscles des membres supérieurs. Voici la description qu'en donnent mes collaborateurs Claude et Vincent. « Examiné en juillet 1908 (six mois après le début des accidents), on remarquait que les muscles du cou, surtout les postérieurs étaient profondément touchés. Quand on regardait le malade de dos, on voyait que la puissante saillie des trapèzes était remplacée par une dépression ; de même le creux sus-épineux, recouvert par ces muscles normalement en saillie, était représenté par un méplat : leur bord externe, épais chez les gens bien portants, était ici mince ; dès l'insertion il s'éloigne du bord postérieur du sternomastoïdien, de sorte que le creux sus-claviculaire est représenté par un long triangle dont le sommet s'effile vers la protubérance occipi-

tale. Il est vraisemblable que les muscles profonds de la nuque ont subi un sort analogue... Les sternomastoïdiens sont également anormaux ; au lieu d'être les larges et épais muscles qui forment la gouttière carotidienne, ils sont représentés par des bandelettes larges de 3 centimètres environ, qui laissent découverts les plans profonds. » Il paraissait y avoir également, chez le malade, un certain degré d'atrophie des muscles de la ceinture scapulaire, particulièrement du rhomboïde et des sus et sous-épineux ; les fosses sus et sous-épineuses étaient en effet en creux, le bord externe de l'angle inférieur de l'omoplate, mal attaché, faisait saillie sous la peau et donnait l'aspect des scapula alata.

Cette atrophie musculaire eut une marche bien spéciale ; de même qu'elle était apparue rapidement, elle disparut très vite en même temps que s'atténuaient les symptômes myasthéniques et, cinq mois plus tard, en décembre 1908, elle n'était plus guère apparente sur les muscles de la nuque, ni sur ceux de la ceinture scapulaire.

Les atrophies musculaires de la myasthénie peuvent s'accompagner de signes d'hyperexcitabilité de la fibre musculaire et de troubles des réactions électriques.

Les *secousses fibrillaires* sont d'une extrême rareté dans la myasthénie. Erb a pu cependant les constater dans un cas

Chez P... aux membres supérieurs où l'atrophie musculaire n'était pas appréciable, il existait une très grosse exagération de la contractilité idiomusculaire au niveau des muscles de la ceinture scapulaire, du biceps, du triceps, du long supinateur et des extenseurs des doigts : à la plus légère percussion, le faisceau musculaire excité se dessinait sous la peau.

Chez G..., l'hyperexcitabilité mécanique était très nette sur les muscles en voie d'atrophie ; quand on percutait l'un des trapèzes par exemple, on voyait une contraction lente suivre immédiatement l'excitation, puis, sans renouveler l'excitation une série de contractions également lentes et de plus en plus faibles. Il suffisait même d'exciter un des trapèzes pour que le tiraillement produit par la contraction du muscle dans l'aponévrose qui unit les deux trapèzes, déterminât des contractions dans le trapèze opposé.

État des réactions électriques

L'examen électrique des muscles donne dans la myasthénie des résultats très intéressants ; classiquement « les muscles atteints conservent leur excitabilité électrique ; du moins la réaction de dégénérescence manque, tandis qu'existe ordinairement la réaction myasthénique » (Oppenheim). Qu'est-ce donc que la réaction myasthénique ? C'est à Jolly qu'on en doit la connaissance,

bien que Benedikt eût déjà décrit une réaction d'épuisement assez analogue dans certaines lésions des hémisphères cérébraux.

Elle se caractérise de la manière suivante : si l'on fait agir une excitation faradique tétanisante un peu plus longue que d'ordinaire soit sur le nerf, soit sur le muscle, on voit apparaître le même phénomène de fatigue musculaire que provoque l'excitation volitive. La contraction musculaire s'affaiblit de plus en plus après chaque excitation pour disparaître complètement. Il suffit d'un moment de repos ou d'une augmentation d'intensité du courant pour que le muscle reprenne son fonctionnement normal.

On a considéré cette réaction comme un phénomène spécifique, appartenant en propre à la myasthénie.

Mais il faut d'abord reconnaître que cette réaction myasthénique manque dans beaucoup d'observations de myasthénies des plus légitimes. Citer tous les cas où elle a fait défaut m'entraînerait beaucoup trop loin, je rappelle ceux de Grocco, Oulmont et Baudouin, Launois, Klippel et Villaret. Pour ma part, en compulsant les observations que je rapporte ici, je constate que la réaction myasthénique n'est apparue que très tardivement chez B... : chez Mlle C..., on ne constatait qu'un peu de fatigabilité des muscles par la répétition assez prolongée des excitations faradiques et galvaniques ; chez cinq autres malades elle n'a même pas été ébauchée à aucun moment de l'évolution de la maladie, il y avait cependant parmi eux des cas fort accentués, par exemple celui de Mme P..., terminé par la mort.

Cette réaction est donc bien loin d'être constante dans la myasthénie. De plus, et c'est là une objection beaucoup plus grave à adresser à sa valeur comme symptôme, on peut l'observer dans beaucoup d'autres maladies, Jolly lui-même l'a décrite dans des poliomyélites chroniques ; Steinert prétend la retrouver dans chaque hémiplégie : cette affirmation me paraît un peu hasardée ; mais on l'a observée dans l'hémiplégie infantile (Salmon), dans le tabes (Flora), dans la maladie de Basedow (Salmon, de Lorenzi), la sclérose en plaques (Kollarits), l'hystérie (Salmon), la neurasthénie (Monguzzi, Flora), etc.

Oppenheim lui-même, qui pourtant voudrait accorder à cette réaction un grand crédit, l'a fréquemment rencontrée chez des sujets sains ; ayant examiné de parti pris quinze soldats en bonne santé, il a trouvé chez un grand nombre d'entre eux de l'épuisement au niveau du deltoïde, après cinq ou six excitations.

Je crois donc pouvoir répéter à bon droit ce que je soutenais déjà avec mon élève Lejonne dans un article de la *Revue neurologique* de juillet 1906 « que la réaction myasthénique manque dans bien des cas de myasthénie des plus franches et que, par contre, on peut l'observer dans diverses autres affections ». Je suis pleinement de l'avis de Marinesco lorsqu'il affirme qu'on ne trouve

dans aucune affection du système nerveux central et périphérique, ni dans aucune forme de myopathie, la réaction myasthénique avec l'intensité — et j'ajouterai la fréquence — qu'elle offre dans la myasthénie. Je l'estime donc comme un symptôme de valeur, mais je ne puis la considérer comme spécifique.

Certains auteurs, Kollarits, Klippel et Villaret, Hedinger, etc., sont allés beaucoup plus loin que moi dans la critique de cette réaction. D'ailleurs, Marinesco lui-même, par les très intéressantes recherches expérimentales qu'il a instituées, me paraît avoir plus que tout autre fortement ébranlé la théorie de la spécificité de cette réaction.

En effet, il a pu obtenir expérimentalement la réaction myasthénique, soit en anémiant le bras d'une personne saine à l'aide de la bande d'Esmarch, soit au contraire par stase hyperémique d'après le procédé de Bier, en appliquant la bande d'Esmarch de manière à interrompre la circulation veineuse sans supprimer l'afflux du sang artériel. Huet, qui a bien voulu reprendre ces expériences dans mon laboratoire d'électricité, a confirmé cette conclusion de Marinesco : « L'ischémie comme l'asphyxie par stase veineuse sont en état de produire la réaction myasthénique chez un sujet normal. » C'est à mon avis montrer d'une manière éclatante combien la réaction d'épuisement, au moins au point de vue théorique, est peu une réaction spécifique de la myasthénie.

Pratiquement il n'en reste pas moins que la réaction myasthénique doit toujours être recherchée et reste un signe qui ne manque pas de valeur pour le diagnostic de la myasthénie.

En dehors de la réaction myasthénique, on peut observer d'autres troubles des réactions électriques ; ceux-ci coexistent d'ailleurs en général avec l'atrophie musculaire.

Les atrophies musculaires de la myasthénie ne s'accompagnent d'ordinaire que de peu de troubles des réactions électriques ; parfois ceux-ci manquent complètement ; parfois on ne constate qu'une légère diminution quantitative de l'excitabilité électrique des muscles au repos (Jolly) ; dans certain cas, on a décrit l'exagération de l'excitabilité électrique faradique, jointe à une ébauche de réaction de dégénérescence (Hey), ou encore la diminution de l'excitabilité galvanique et faradique des muscles et des nerfs (Oulmont et Baudoin). Dans les cas que je publie ici, mon collaborateur Huet a constaté chez A..., chez qui il ne paraissait pas exister d'atrophie musculaire, au niveau des éminences hypothénar, à droite et à gauche, de l'inversion polaire dans l'adducteur du petit doigt, mais sans lenteur des contractions ; donc s'il y avait de la réaction de dégénérescence, elle était en tout cas très incomplètement caractérisée. Partout ailleurs, les réactions faradiques et galvaniques étaient bien conservées.

Chez Mme D..., on n'observait au niveau des muscles de la racine des

membres supérieurs un peu atrophiés qu'une légère diminution de l'excitabilité galvanique et faradique répartie uniformément sur les différents muscles; chez Mme P..., il existait de gros troubles des réactions électriques et en particulier de la D. R., il ne faut pas, à mon avis, les attribuer à la myasthénie, mais bien plutôt à une polynévrite concomitante.

Cette objection n'est pas valable en ce qui concerne le malade G..., les atrophies musculaires sont bien reliées chez lui à la myasthénie et s'accompagnent de gros troubles des réactions électriques : au niveau du trapèze droit, dans la partie cervicale, on constatait de la D. R. partielle, excitabilité faradique notablement diminuée, excitabilité galvanique un peu diminuée avec contractions lentes, NFC < PFC. Dans la partie moyenne on trouve aussi des manifestations de la D. R. plus accentuée sur certains faisceaux que sur d'autres. Dans la partie inférieure, excitabilité faradique et galvanique un peu diminuée, sans D. R. nette. Trapèze gauche, sur la partie cervicale, pas de D. R., excitabilité faradique diminuée, excitabilité galvanique assez bonne en quantité sans altérations quantitatives; D. R. sur la partie moyenne; sur la partie inférieure, un peu de diminution faradique et galvanique sans D. R. apparente. Sur les rhomboïdes il paraît exister des traces de D. R. Sur les autres muscles du cou, de l'épaule, réactions sensiblement normales en quantité et en qualité.

On peut donc observer parfois la réaction de dégénérescence dans la myasthénie légitime.

D'ailleurs, il convient de se montrer prudent sur la signification et même sur l'existence de ces troubles des réactions électriques; dans un travail très documenté, Grund ne vient-il pas de montrer que par le refroidissement simple, sur des muscles normaux, on pouvait obtenir des troubles des réactions électriques très comparables à la réaction de dégénérescence, troubles auxquels il donne le nom d' « abkühlungsreaction », réaction de refroidissement; on comprend à quelles erreurs d'interprétation on s'exposerait en confondant cette réaction avec la réaction de dégénérescence.

De toute cette discussion sur l'atrophie musculaire et les troubles des réactions électriques dans la myasthénie, il faut retenir que l'atrophie musculaire n'est pas exceptionnelle dans la myasthénie et s'y rencontre plus fréquemment qu'on ne le pensait jusqu'à ces dernières années; ordinairement assez discrète, elle peut s'accentuer dans des cas assez rares. La présence d'atrophies musculaires ne doit jamais faire rejeter a priori le diagnostic de myasthénie légitime.

Au point de vue électrique, la myasthénie sans atrophie s'accompagne fréquemment de la réaction d'épuisement décrite par Jolly; souvent celle-ci manque, on n'observe alors aucun trouble électrique ou bien une diminution

légère des contractions faradiques et galvaniques : mais, la réaction d'épuisement pouvant s'observer dans d'autres maladies, sur sa seule présence on ne saurait se fonder pour établir un diagnostic de myasthénie bulbospinale.

Enfin, les atrophies musculaires de la myasthénie ne s'accompagnent, le plus ordinairement, que de troubles légers des réactions électriques, mais parfois, cependant, on peut constater sur les muscles les plus atteints la réaction de dégénérescence typique avec ses caractères classiques.

Troubles nerveux divers

Les autres symptômes nerveux observés dans la myasthénie sont plutôt d'ordre négatif.

Le *tonus musculaire* est en général normal, on a cependant parfois décrit de l'hypotonie : le cas de Dupré et Pagniez était très remarquable à cet égard ; l'hypotonie, considérable, était tout à fait comparable à celle du tabes. Ma malade, Mme D..., présente également une hypotonie généralisée aux membres supérieurs et inférieurs.

Par contre, Bini a décrit dans un cas de myasthénie typique un certain degré de contracture des muscles de la face, c'est là un fait exceptionnel

Il est de règle de n'observer aucune modification des *réflexes tendineux* ou *cutanés* on a toutefois signalé d'assez nombreuses exceptions dans ces dernières années. Les modifications trouvées sont d'ailleurs des plus variables. Le plus souvent, les réflexes tendineux sont exagérés (Fabris) ; ils étaient vifs chez mon malade L... ; d'autres fois, ils sont au contraire diminués : Marinesco a observé l'abolition des réflexes masséterins : plusieurs auteurs décrivent l'épuisement des réflexes patellaires sous l'influence de la fatigue (Goldflam, Kalischer, Collins, Osann) : les modifications que j'ai constatées pour ma part étaient permanentes, la fatigue ne les influençait pas : chez Mlle C..., les réflexes olécraniens étaient faibles : chez Mme D..., les réflexes rotuliens et achilléens presque abolis : chez Mme P..., les réflexes étaient faibles aux membres supérieurs, mais, en frappant sur le muscle, on obtenait facilement la contraction idiomusculaire et le réflexe se produisait. Plus curieux était le cas de S... ; chez lui, il y avait abolition de tous les réflexes tendineux des membres supérieurs et des réflexes rotuliens, mais on pouvait encore les obtenir par la percussion directe du muscle. Le réflexe achilléen, faible à droite, était à peu près normal à gauche. Les réflexes masséterins étaient normaux. Il semble bien que chez ce malade cette inexcitabilité des tendons fût bien en rapport avec la myasthénie ; car, en une quinzaine de jours, à mesure que s'amélioraient les phénomènes myasthéniques, on vit réapparaître les réflexes.

Les réflexes cutanés sont plus rarement troublés: Fabris a noté leur absence; j'ai noté leur abolition chez Mlle C..., par contre, ils étaient vifs chez S...; chez tous mes autres malades ils étaient absolument normaux.

Le signe de Babinski est indifférent ou se fait en flexion, le phénomène d'Oppenheim est négatif.

Quelques auteurs ont décrit l'abolition du réflexe pharyngé (Goldflam, Marinesco).

Il n'existe pas de *troubles sphinctériens* à proprement parler; quelques auteurs ont, il est vrai décrit l'épuisement des sphincters de la vessie et du rectum, c'est un phénomène exceptionnel. Il n'y a pas non plus de *troubles génitaux* appréciables.

J'avais observé autrefois, ainsi d'ailleurs qu'Oppenheim, l'incontinence d'urine; je ne suis pas bien sûr, à l'heure actuelle, que dans ces cas le phénomène fût en rapport direct avec la myasthénie.

Les *troubles trophiques*, l'atrophie musculaire mise à part, sont peu importants; en particulier on n'observe pas de phénomènes atrophiques du côté de la peau, des ongles, des poils, etc. On a décrit quelques troubles vasomoteurs et sécrétoires. J'ai observé moi-même le refroidissement et la cyanose des extrémités. L'hyperidrose, quelquefois décrite, n'appartiendrait pas, d'après Oppenheim, au tableau de la maladie ; il faudrait, en général, la mettre sur le compte d'une maladie de Basedow fruste, cependant Görner a publié récemment un cas de myasthénie non compliquée, où une hyperidrose surprenante se montrait après chaque effort. Diller, Booth ont signalé des plaques d'œdème inflammatoire.

On a parfois observé la dacryorrhée (Punton, Osann). Je cite comme curiosité un cas d'Oppenheim et Cassirer dans lequel, parallèlement aux attaques de parésie dans le territoire des muscles de l'œil, on remarquait chaque fois du chémosis, de la conjonctivite et de l'exophtalmie.

On peut dire, d'une manière générale, que les *troubles de la sensibilité* n'appartiennent pas au tableau de la myasthénie; il y a ici un départ à faire entre la sensibilité subjective et objective. Je n'ai jamais rencontré, pour ma part, chez un malade atteint de myasthénie légitime, non associée à quelque autre affection, de troubles de la sensibilité objective : le tact, la douleur, la température sont sentis normalement par le patient; la sensibilité osseuse est intacte et je n'ai jamais observé d'épuisement à la suite d'excitations répétées.

La sensibilité articulaire, la notion de position, la perception stéréognostique sont bien conservées; il n'y a pas d'agrandissement des cercles de Weber. Je crois donc avec Oppenheim que les très rares cas où l'on a décrit des troubles de la sensibilité objective ne sont pas des cas purs. Toutefois,

Goldflam a décrit des troubles de sensibilité du pharynx et du voile du palais, en coïncidence avec une abolition du réflexe pharyngé. Buzzard chez son premier malade a constaté sur les bras et le tronc des troubles de sensibilité à disposition radiculaire.

Au contraire, la sensibilité subjective est assez souvent troublée; très fréquemment le malade se plaint de douleurs, parfois de paresthésies; ces douleurs sont ordinairement assez modérées, exceptionnellement elles peuvent être très intenses (Buzzard); elles siègent le plus souvent au niveau de la tête et affectent le caractère de migraines; on peut les observer au niveau des membres: Görner a décrit dans un cas des douleurs dans les muscles à la suite des efforts corporels. Chez une de mes malades, Mlle C..., le véritable début de la maladie, plus de deux ans avant les grands phénomènes myasthéniques, s'est marqué par une sensation de froid extrêmement pénible au niveau de la nuque, accompagnée de douleurs frontales vives. Quand je l'ai observée à la Salpêtrière, les paresthésies de la nuque avaient disparu, mais les douleurs frontales se montraient fréquemment très aiguës.

On ne note qu'assez rarement des troubles du côté des *centres sensoriels*. En étudiant les parésies des muscles de l'œil, j'ai fait remarquer que le fond de l'œil était normal et le nerf optique intact. On ne signale pas de troubles du côté de l'odorat ni du côté du goût. Boudon a toutefois constaté chez une de ses malades de l'hyperosmie douloureuse. Au contraire, on a signalé parfois quelques phénomènes anormaux du côté de l'ouïe, ce sont surtout des bruits, des bourdonnements d'oreille (Oppenheim et Hoppe, Muskens, Fabris, etc.), il est probable qu'on peut leur assigner une origine musculaire et qu'ils indiqueraient une fatigabilité des muscles tenseurs du marteau (Vizioli), bien plutôt qu'une atteinte de l'acoustique (Muskens). Eulenburg a de même observé une surdité pour les sons de basse tonalité qu'il attribue à l'insuffisance du muscle tenseur du tympan.

Il semble donc bien que l'auditif soit intact: dans trois cas, j'ai vérifié la sensibilité du nerf vestibulaire et je l'ai trouvée conservée en la recherchant par le vertige voltaïque et la rotation sur l'appareil centrifugeur. Récemment, toutefois, Albertoni, Testi ont noté la fatigue dans le domaine des centres sensoriels et ont vu que l'obscurité complète et le silence absolu fatiguaient leurs malades, aussi bien que la lumière et le bruit.

Les *troubles psychiques* paraissent excessivement rares dans la myasthénie: pour ma part, je n'en ai jamais observé: tout au plus un de mes malades, B..., se plaignait-il que sa mémoire eût sensiblement baissé depuis le début de sa maladie, l'intelligence paraissait aussi passablement diminuée. Bien au contraire, en général, il est frappant de voir, même dans les périodes les plus

graves, ces malades cloués au lit, incapables de tout mouvement et conservant néanmoins un psychisme intact.

Toutefois, on a noté quelques altérations psychiques (Buzzard, Albertoni); Erb, de Buck ont observé un certain degré de dépression morale; P. Fabris a décrit chez une malade un état d'indifférence psychique et d'inconscience de sa situation assez particulier, qu'il croit bien pouvoir rapporter à la myasthénie pure, sans complication, puisqu'il parle même à ce propos d'une forme cérébrobulbospinale de la maladie.

Enfin, la *ponction lombaire* se montre en général négative; cependant, chez B.., j'ai noté une lymphocytose discrète; chez tous les autres malades où je l'ai fait pratiquer, l'examen du liquide céphalo-rachidien n'a révélé la présence d'aucun élément anormal : on n'y observait pas d'albumine; enfin, la tension m'a toujours paru modérée autant qu'on peut la mesurer sans manomètre.

Troubles viscéraux

Il nous faut étudier maintenant comment fonctionnent dans la myasthénie les différents viscères et en particulier comment se comportent les glandes à sécrétion interne. C'est une étude toute récente, jusqu'ici négligée, et que j'estime de première importance, aussi vais-je la traiter avec quelques détails, bien que les résultats obtenus soient encore un peu confus.

Les altérations des viscères, au moins de certains d'entre eux, ceux qu'on désigne sous le nom général de glandes vasculaires sanguines, sont, contrairement à ce que l'on croyait encore récemment, très fréquentes dans la myasthénie, peut-être même pourrait-on dire qu'elles sont constantes, mais elles ne frappent pas à première vue et demandent à être cherchées de parti pris. Je les ai, pour ma part, toujours retrouvées à un degré plus ou moins marqué dans tous les cas que j'ai observés, depuis que mon attention a été attirée particulièrement sur ce point.

Je m'occuperai peu de l'état de l'*appareil broncho-pulmonaire :* j'ai suffisamment insisté sur les troubles respiratoires qui sont sous la dépendance de l'asthénie musculaire (diaphragme, intercostaux, muscles du larynx, inspirateurs accessoires, etc.).

En revanche, du côté du *cœur* et de la *circulation périphérique*, on peut observer des phénomènes fort importants; j'ai parlé de la fatigabilité du muscle cardiaque et montré que c'était un phénomène rare. Les battements du cœur sont assez fréquemment accélérés dans la myasthénie, même à l'état de repos, accélération qui peut s'exagérer beaucoup durant l'effort; chez P..., le pouls battait à 120 au repos complet; chez d'autres malades, on observe une grande variabilité du pouls en dehors de toute fatigue; chez S...,

dans le cours de sa myasthénie, j'ai constaté tantôt 60 à 65 pulsations à la minute, tantôt 108 à 110, le malade étant au repos, dans des conditions en apparences identiques. Chez L..., j'ai observé un ralentissement très remarquable du pouls qui ne battait qu'à 52 à la minute et qui, à la suite d'efforts répétés, montait à peine jusqu'à 60, pour redescendre rapidement par le repos à son taux habituel de 52. Sous l'influence du traitement, il monta jusqu'à 74. La guérison s'est maintenue depuis deux ans sans traitement; j'ai revu L... à plusieurs reprises, son pouls oscille entre 70 et 72, il semble donc bien que la bradycardie fût au rapport avec sa myasthénie.

Je signalerai encore un phénomène observé une fois par Kauffmann ; chez un myasthénique dont le cœur était normal, il survenait de la cyanose dès que le malade avait fait une trentaine de pas.

L'état de la *tension artérielle* est des plus intéressants à rechercher dans la myasthénie ; d'une manière générale, elle est à peu près toujours abaissée ; j'ai particulièrement insisté sur ce point avec mon élève Lejonne dans une communication à la Société de neurologie (5 avril 1906), où, présentant deux malades, Mlle C... et L..., je faisais remarquer que chez tous deux existait une hypotension artérielle accentuée : la tension artérielle était d'environ 14 mesurée au sphygmomanomètre de Potain, elle variait à peine selon le moment de la journée et la fatigue n'avait sur elle qu'une influence insignifiante. Il s'agissait donc là d'un phénomène permanent. « L'hypotension artérielle, disions-nous, constatée chez nos deux malades, nous paraît avoir une véritable valeur : cette étude a été négligée jusqu'ici ; il y aurait lieu de la reprendre d'une façon systématique ; si l'existence d'une hypotension habituelle dans la myasthénie devait se confirmer, ce serait une raison de plus pour établir un rapprochement entre l'affection et les diverses maladies des glandes surrénales. »

Avant notre communication, Steinert avait déjà fait quelques recherches sur la pression artérielle ; il avait observé qu'elle diminuait à la suite de l'effort ; je n'ai pas constaté ce phénomène chez nos malades. Grocco a également noté cet abaissement de la pression sanguine, avec accélération du pouls.

Depuis cette époque, l'hypotension artérielle a été retrouvée par Marinesco chez ses deux malades, où elle était de 14 et 14,5 au sphygmomanomètre de Potain, par Bizzarri et par Boudon ; dans les deux cas que publie ce dernier auteur, la tension n'atteignait que 12 et 12,5 ; j'ai constaté, pour ma part, cette hypotension chez les quatre myasthéniques où je l'ai recherchée depuis 1906 ; la tension artérielle atteignait 14 à 15,5 chez S... ; 15, chez D... ; 13,5 à 14 chez G..., et descendait même jusqu'à 12 chez P. . Dans tous ces cas, l'effort ne semblait pas la faire varier sensiblement.

Ce qui montre bien que cette hypotension est liée à la maladie, c'est que,

lorsqu'une amélioration se produit, la tension remonte; elle reste à peu près normale tant que la guérison se maintient.

Parallèlement à une légère amélioration, nous voyons chez P... la tension remonter de 12 à 15, chez G... de 14 à 15; dans des cas où l'amélioration est plus accentuée, chez Mme D..., chez S..., elle remonte de 15 à 17. Chez L..., maintenant guéri depuis plus de deux ans, la tension, qui oscillait entre 14 et 15 lors de la maladie, se maintient autour de 16 environ. On voit toute l'importance de cette hypotension artérielle et sa valeur au point de vue du diagnostic et du pronostic; il ne faut donc jamais manquer de mesurer la tension artérielle chez un malade soupçonné de myasthénie.

Les troubles de l'*appareil digestif* ne se voient guère dans la myasthénie; l'appétit est conservé; les digestions se font régulièrement, il peut exister de la constipation due à la parésie des muscles de la sangle abdominale.

L'état du *foie* mérite de préoccuper les observateurs depuis les travaux de Kauffmann qui fait jouer un grand rôle aux troubles hépatiques dans la pathogénie de la myasthénie. Dans les cas que j'ai examinés, le foie m'a paru d'ordinaire cliniquement normal; chez Mme P..., il était un peu petit, mais son bord antérieur, tranchant, avait gardé la consistance normale et rien ne permettait de penser à un processus cirrhotique, même à son début. Chez G..., le foie, assez gros, dépassait de deux travers de doigt les fausses côtes, mais il n'existait chez lui aucun signe d'insuffisance hépatique même légère, l'épreuve de la glycosurie alimentaire était négative, on ne trouvait ni pigments biliaires, ni dérivés sulfo-conjugués dans l'urine. Kauffmann, par contre, a constaté dans un cas une forte hypertrophie du foie; il a pu déceler dans les urines de deux myasthéniques la présence d'acides et de pigments biliaires, aussi croit-il à la constance de troubles du côté du foie dans la myasthénie.

En même temps, la diazo-réaction s'observerait dans les urines, la présence d'indican étant la marque d'une putréfaction intestinale. Je crois, pour ma part, les altérations de la glande hépatique bien moins fréquentes et bien moins accentuées que ne le dit Kauffmann, mais il y aurait évidemment lieu de faire de nouvelles recherches à ce sujet.

Du côté des *organes génito-urinaires*, il semble que les troubles soient rares. Les reins ne paraissent pas en général malades; si le malade d'Oulmont et Baudouin présentait une néphrite chronique, c'était évidemment une coïncidence. On n'observe pas d'albumine dans l'urine, pas de modification de celle-ci qui paraisse imputable à un mauvais fonctionnement rénal. Les modifications décrites récemment dans l'urine ne sont pas imputables au rein, nous les étudierons en faisant le bilan des échanges dans la myasthénie. Il n'existe pas de troubles vésicaux; nous avons vu que le

sphincter de la vessie était ordinairement respecté par le processus myasthénique.

On n'a pas signalé de troubles génitaux, à part des perturbations ou même la suppression des règles dans quelques cas. Nous connaissons encore trop mal les fonctions de l'ovaire et du testicule envisagés comme glandes à sécrétion interne pour décider si, dans la myasthénie, leur fonctionnement est vicié ou non. Qu'il me suffise de dire qu'on n'a pas jusqu'ici décrit dans la myasthénie cette obésité particulière, ni cet infantilisme qu'on rattache actuellement à un vice de sécrétion des glandes génitales.

Au contraire, il semble bien que, dans la majorité des cas, une ou plusieurs des autres glandes vasculaires sanguines soient troublées dans leur fonctionnement.

Le *système hémopoiétique* paraît fréquemment touché et bien qu'on n'ait signalé jusqu'ici aucun phénomène clinique appréciable, ni du côté de la rate, ni du côté des ganglions, qui ne sont pas hypertrophiés, ni du côté de la moelle des os, l'examen du sang fournit des résultats qui prouvent l'atteinte de ce système.

Ce sont surtout les éléments figurés du sang que l'on a examinés. Peu de recherches ont été faites jusqu'ici au sujet de la constitution chimique du sang et des éléments anormaux qu'il peut renfermer; signalons cependant que chez un myasthénique, pendant la période de travail musculaire, Kauffmann a trouvé dans le sang de l'acide paralactique.

Du côté des globules rouges, on observe assez généralement une diminution de nombre et parallèlement un appauvrissement en hémoglobine : il y a anémie légère. Nous avons constaté ce symptôme chez presque tous les malades où nous avons pu le rechercher : 4 400 000 globules rouges chez L..., 3 300 000 chez Mlle C..., 3 700 000 globules rouges chez Mme P... et 11 p. 100 d'hémoglobine mesurée à l'appareil de Malassez, la normale étant d'environ 14; 3 400 000 globules rouges, et 9,75 p. 100 d'hémoglobine chez G... Seul S... présentait une légère élévation du nombre des globules rouges, 5 500 000, et du taux de l'hémoglobine, 15 p. 100.

Les résultats fournis par l'examen des globules blancs sont d'un intérêt plus grand; j'ai, dans une publication antérieure, attiré l'attention sur ce point [1]. Au point de vue de la quantité de ces éléments dans le sang circulant, les résultats sont assez variables; j'ai tantôt observé de la leucopénie chez Mlle C..., chez L...; tantôt un nombre à peu près normal chez G...

1. Raymond et Lejonne. *Société de neurologie*, 5 avril 1906. *Revue neurologique*, 1906, p. 717.

chez S... : tantôt même une leucocytose légère, ainsi chez Mme P..., Pel, chez une myasthénique, a trouvé une leucocytose variable avec l'état de la malade, considérable (16 000) au moment des périodes de fatigue, modérée (6 000 à 7 000) lorsque l'état de la malade était relativement bon.

Mais l'examen qualitatif est surtout important; il m'a montré une intéressante modification de la formule leucocytaire, modification qui, d'après mon expérience, ne doit pas être rare, car je l'ai retrouvée dans les quatre cas où j'ai eu l'occasion de faire le pourcentage des leucocytes. Déjà Sneve avait rencontré dans le sang « quantité de gros lymphocytes ».

En 1906, j'ai constaté chez mes malades, Mlle C... et L..., une formule leucocytaire modifiée, les polynucléaires ne formaient plus que 36 p. 100 du total des leucocytes chez L ... 53 chez Mlle C... ; le nombre relatif des mononucléaires était donc augmenté; on observait parmi eux de nombreuses formes adultes, ou même en voie de désintégration; les formes jeunes, au contraire, étaient rares, comme si la réparation se faisait mal, et qu'il y eût un défaut de leucopoièse. J'ai depuis fait des constatations analogues chez deux malades, S... et Mme P... Chez S... , la proportion des polynucléaires était de 53 p. 100 ; il y avait donc mononucléose, les formes jeunes étaient rares, il n'existait que 21 lymphocytes. Chez Mme P..., les constatations étaient encore plus nettes, 57 p. 100 de polynucléaires, et seulement 1,5 p. 100 de lymphocytes. Chez cette dernière malade, la mononucléose diminua d'ailleurs au moment d'une période d'amélioration, à la suite d'un traitement surrénal et hypophysaire, et la proportion des mononucléaires descendit à 30 p. 100.

Toutes ces recherches plaident dans le même sens et montrent bien que, dans la myasthénie, il peut y avoir une atteinte de l'appareil lymphopoiétique : elles ont besoin d'être multipliées, avant qu'on puisse affirmer qu'il s'agit bien là d'un élément d'une constance relative dans la myasthénie, et qui peut constituer un symptôme de valeur.

Parmi les glandes vasculaires sanguines, certaines semblent fréquemment touchées, ce sont les *surrénales*. Je n'insiste pas sur les rapports que l'on pourrait établir entre l'asthénie surrénale et l'asthénie myasthénique. L'hypotension artérielle, dont j'ai montré la fréquence dans la myasthénie, peut être considérée au premier chef comme un symptôme d'ordre surrénal ; le phénomène de la ligne blanche n'est pas exceptionnel dans la myasthénie : il existait nettement chez G... et chez S... au moment où ils étaient le plus malades ; il diminua peu à peu, lorsqu'ils s'améliorèrent, pour finalement disparaître complètement à la guérison. Dans quelques cas rares, enfin, on pourrait même observer de la pigmentation ; chez G..., en particulier, il y avait évidemment une pigmentation anormale du corps; mais Claude et Vincent font observer que ce malade est puddleur, travaille à de hautes températures, le

corps protégé seulement par une chemise flottante qui laisse à l'air les flancs, et qu'il a des raisons d'être « un peu cuit » ; malgré cela, malgré son teint normalement brun, il paraît bien être plus pigmenté que de raison. Il a autour du front des taches rappelant les taches café au lait des addisoniens; il a une traînée au niveau des flancs, là où il est découvert habituellement; il en a peut-être une petite dans la bouche. « En tous cas, concluent ces auteurs, le malade réagit par une pigmentation excessive aux causes d'irritation externe. » Sitsen, dans la dernière observation qu'il a publiée, a noté sur les cuisses et les parties latérales du ventre des taches pigmentaires de dimensions irrégulières.

L'attention a été attirée depuis quelques années sur l'état du *thymus*, à la suite des constatations nécropsiques bien connues de Laquer et Weigert.

La persistance ou même l'hypertrophie du thymus se manifestent rarement par des phénomènes cliniques permettant le diagnostic, et c'est bien exceptionnellement que l'on trouvera une voussure de la paroi sternale ou des signes de compression du médiastin. L'examen radioscopique, au contraire, par la présence d'une ombre sur l'écran, peut trahir l'existence d'un thymus anormalement développé. Lévi, dans six cas examinés radioscopiquement, a recherché en vain cette persistance du thymus. Il est vrai qu'elle peut se dérober aux investigations cliniques, et être une surprise d'autopsie; dans un cas récent, Wiener, après avoir recherché systématiquement tous les signes de persistance du thymus, devant leur absence et l'examen radiologique négatif, avait cru pouvoir conclure à l'absence de thymus; la malade étant morte subitement, l'autopsie montra que la loge thymique était occupée par une tumeur.

L'*appareil thyro-parathyroïdien* paraît cliniquement atteint dans un assez grand nombre de cas et il n'est pas très rare d'observer des symptômes basedowiens, mais je suis d'avis qu'il s'agit alors le plus ordinairement d'association de goître exophtalmique avec la myasthénie.

Dans la myasthénie pure, au contraire, les signes thyroïdiens sont minimes; parfois le corps thyroïde est un peu gros (J.-B. Charcot et Marinesco, Csiky); bien souvent, il semble normal.

L'obésité thyroïdienne, les convulsions — d'origine plutôt parathyroïdienne à ce qu'il semble — n'ont pas été observées dans la myasthénie.

L'état fonctionnel de l'*hypophyse* est encore plus difficile à déceler; jamais, toutefois, on n'a constaté jusqu'ici la coexistence d'acromégalie; d'autre part, l'examen radiographique de la selle turcique n'a pas montré d'élargissement appréciable de celle-ci; quant au syndrome d'insuffisance hypophysaire, récemment décrit par Rénon et Delille, et caractérisé par la tachycardie, l'instabilité du pouls, l'hypotension artérielle, l'insomnie, l'anorexie, etc., il

aurait été retrouvé chez un myasthénique par Vincent et Delille, mais les éléments qui le composent sont encore un peu vagues pour permettre dès maintenant un diagnostic précis.

Il y aurait un moyen de se rendre compte du fonctionnement des viscères qui échappent en grande partie à notre examen, ce serait de faire le *bilan des échanges nutritifs* dans la myasthénie; Kauffmann l'a tenté : il a soumis un myasthénique typique à un régime fixe contenant un excès d'azote, par comparaison pendant le repos et dans la période d'activité. Il a constaté que la quantité d'azote éliminée pendant la période de mouvement est bien plus considérable que dans la période de repos. D'autre part, le rapport azoturique, c'est-à-dire la quantité d'azote de l'urée rapportée à l'azote urinaire total est monté pendant le repos pour s'abaisser pendant l'activité; par contre, l'azote ammoniacal augmentait dans la phase de mouvement. Pendant le travail musculaire, outre la diminution de l'urée, Kauffmann a observé également la mauvaise consommation du soufre, par rapport à l'acide sulfurique, l'augmentation de l'ammoniaque et l'augmentation du phosphate biacide. Malheureusement, l'auteur n'indique ni le détail du régime suivi, ni la quantité de travail produit dans les périodes d'activité. Je discuterai plus loin les considérations pathogéniques qu'il a tirées de ces recherches.

Claude et Blanchetière ont étudié dans mon laboratoire de la Salpêtrière les échanges de trois de mes myasthéniques, Mlle C..., Mme P..., G...[1], trois cas de gravité différente, les deux premières ayant succombé, et le troisième étant guéri à l'heure actuelle. Dans un cas (Mlle C...), la pauvreté des éliminations en acide urique est très remarquable, ainsi que l'élévation du coefficient azoturique qui paraît osciller parallèlement aux variations de l'acide urique. Ce fait n'a pas été retrouvé dans les autres cas. Il mériterait, disent les auteurs, d'être recherché, d'autant plus qu'on a mis en cause dans la myasthénie les organes lymphopoiétiques. Il est possible que des modifications de cet ordre soient simplement transitoires dans le courant de la maladie.

Une constatation intéressante, c'est que le bilan de la nutrition indique, chez les deux malades qui ont succombé ultérieurement (C... et P...), de gros troubles de l'utilisation des substances minérales et azotées, et une élimination exagérée de chlorures, tandis que chez l'autre malade, guéri, les chiffres sont inverses.

Chez ce dernier malade, G..., l'étude de la toxicité urinaire a donné les résultats suivants : au moment du maximum de sa maladie, toxicité des

1. Je renvoie pour les détails au travail de Claude et Blanchetière : Recherches sur les troubles de la nutrition dans quelques maladies du système nerveux. 2e mémoire. (*Journ. de phys. et de path. génér.*, n° 1, janvier 1909, p. 87.)

urines exagérée, indiquant un état d'auto-intoxication; alors qu'il est très amélioré, les urines ont une toxicité inférieure à la normale: il est vrai qu'à ce moment le malade prenait de fortes doses de surrénale.

J'ai cru devoir insister sur ces diverses recherches, bien qu'elles n'aient pas encore donné de résultats absolument probants; j'estime qu'il y a là une voie où l'on doit s'engager de plus en plus, pour pouvoir se faire une opinion définitive sur la nature de la myasthénie.

Les *symptômes généraux* de la myasthénie bulbo-spinale n'exigeront pas un long développement; ils font habituellement défaut; la *fièvre* ne s'observe qu'en cas de complication; cependant, Oppenheim et moi-même, nous avons chacun publié un cas où, sans complication appréciable, la fièvre s'était montrée longtemps persistante; je doute à l'heure actuelle qu'il convienne de la rattacher à la myasthénie.

CHAPITRE III

Évolution et pronostic

SOMMAIRE

Le *début* de la myasthénie se fait d'ordinaire par des troubles musculaires. Les muscles innervés par les nerfs craniens sont habituellement les premiers pris ; en particulier, les muscles des yeux (ptosis, diplopie), ou encore ceux du voile du palais, de la langue (dysarthrie, nasonnement).

Les phénomènes peuvent se limiter à ces territoires, justifiant le nom de paralysie bulbaire asthénique.

Le plus ordinairement, ils affectent une marche extensive, procédant parfois régulièrement, mais bien plus fréquemment atteignant des groupes musculaires très éloignés.

Parfois, début par les muscles du cou, ou bien par ceux des membres, surtout alors ceux de la racine des membres.

Exceptionnellement, début par une asthénie généralisée rappelant celle des addisoniens.

Assez souvent, début par des troubles sensitifs.

La *marche* de la myasthénie est tout d'abord progressive, mais irrégulière dans la distribution de l'asthénie et irrégulière aussi dans l'évolution ultérieure : améliorations subites, suivies de rechutes brusques ; rémissions parfois assez complètes pour en imposer pour la guérison.

La *durée* est également très variable ; marche aiguë, en quelques semaines ; marche subaiguë, en quelques mois ; marche chronique, en quelques années, quelquefois même vingt, trente-cinq ans, certaines rémissions pouvant durer fort longtemps.

Terminaisons. — Mort à la suite de phénomènes bulbaires (troubles dyspnéiques surtout, troubles cardiaques, syncope), ou par des complications, ordinairement pulmonaires, favorisées par l'asthénie des muscles respiratoires.

Guérison assez fréquente ; ne pas croire trop tôt à la guérison définitive, les rémissions pouvant être fort prolongées.

Le *pronostic* est donc sévère ; si l'on en juge d'après les cas publiés ces dernières années, il paraît toutefois meilleur qu'on ne le croyait jusqu'ici.

Le mode de *début* de la myasthénie est extrêmement variable : mais c'est évidemment par les muscles innervés par les nerfs craniens et en particulier par les muscles des yeux, qu'il se fait le plus fréquemment. Le ptosis, la

diplopie sont les symptômes de début qu'on observe le plus communément : c'était le cas chez trois de mes malades. A..., L... et S..., et il serait trop long de citer toutes les observations des auteurs à début analogue. Parfois, ce sont les troubles du voile du palais ou de la langue qui ouvrent la marche : chez B..., le premier phénomène fut la dysarthrie, chez Mme P..., ce fut une gêne du côté du nez et du voile du palais.

Les symptômes peuvent rester localisés pendant un temps plus ou moins long dans le domaine des nerfs encéphalo bulbaires : je rappelle que chez S.... pendant seize mois, il n'y eut que des troubles oculaires isolés. Ils peuvent, pendant toute la durée de la maladie, se limiter à cette région, justifiant ainsi le nom de paralysie bulbaire asthénique donné autrefois à l'affection.

C'est là l'exception ; dans la grande majorité des cas, les phénomènes myasthéniques ne tardent pas à s'étendre, soit en descendant d'une manière progressive, gagnant le cou, puis les membres supérieurs et le tronc et finalement les membres inférieurs, soit plus fréquemment en suivant une marche irrégulière, des groupes musculaires fort éloignés les uns des autres étant pris successivement, tandis que les groupes intermédiaires restent indemnes. Ainsi, par exemple, chez L..., à du ptosis ont succédé des troubles de la musculature du bras droit, puis de la racine des membres inférieurs, des muscles masticateurs et enfin du cou.

Le mode de début par les membres n'est pas rare. Je rappelle les cas récents de Bini, Lévi, Görner, Grund, etc. Les membres supérieurs sont en général les premiers atteints et la racine plus que l'extrémité. Le début par les muscles de la nuque n'est pas exceptionnel : c'était, je le rappelle, le cas de G... dont j'ai rapporté plus haut l'observation. Dans presque tous ces cas, la myasthénie ne reste pas longtemps spinale, et très rapidement un ou plusieurs muscles oculobulbaires sont atteints à leur tour. Dans quelques observations, toutefois, le processus myasthénique paraît avoir été à peu près uniquement spinal (Patrick, Murri, Heversch, Albertoni, Grund, etc.). D'ailleurs, il est toujours possible que les phénomènes oculobulbaires finissent par survenir, à l'occasion d'une rechute par exemple.

On observe plus rarement un troisième mode de début par une asthénie non pas localisée à certains groupes musculaires, mais générale, rappelant celle des addisoniens et des grands neurasthéniques ; chez Mme D..., c'est ainsi que la maladie avait débuté ; ce n'est qu'au bout de plusieurs mois que la fatigabilité et la parésie se localisèrent de préférence sur certains groupes musculaires.

Je rappelle qu'assez souvent l'affection peut débuter d'une manière toute différente, non par des phénomènes myasthéniques, mais par des douleurs ou

des paresthésies qui précèdent de plusieurs mois, parfois même de plusieurs années, l'apparition de la maladie caractérisée.

Évolution. — Quel que soit son mode de début, la myasthénie a une tendance générale à suivre une marche progressive, à s'étendre à des muscles de plus en plus nombreux et à atteindre de plus en plus sévèrement les muscles déjà pris, substituant l'asthénie permanente à la fatigabilité, puis la parésie à l'asthénie. Mais il s'en faut que cette marche soit régulière, et c'est là un des principaux caractères distinctifs de l'affection.

Elle est irrégulière dans l'extension du processus : en effet, les muscles ne sont pas pris par contiguïté les uns après les autres, mais comme au hasard ; d'autre part, même dans les cas sévères, il est rare que la totalité des muscles soient atteints, certains sont presque toujours absolument respectés ; je ne parle pas là des muscles à tonus continu : Strümpell avait déjà montré qu'ils sont épargnés par le processus myasthénique, ni des muscles des sphincters dont l'intégrité est de règle, j'ai en vue des muscles qui n'offrent aucune résistance particulière à la myasthénie. Ainsi, chez Mlle C..., cas grave terminé par la mort, je n'ai jamais pu mettre en évidence la fatigabilité des muscles moteurs de l'œil ; voilà bien pourtant des muscles qu'envahit très volontiers le processus myasthénique.

A côté de cette irrégularité de distribution, l'irrégularité d'évolution est aussi tout à fait caractéristique ; en effet, si l'on peut dire que dans son ensemble l'affection a une marche progressive, il n'en est plus de même quand on entre dans le détail des faits. La myasthénie procède au contraire par bonds et par saccades ; elle s'aggrave peu à peu pour s'améliorer brusquement, puis, après une période de guérison presque complète, survient une aggravation presque subite. Cette marche entrecoupée de rémissions et d'aggravations est vraiment tout à fait spéciale et je ne saurais trop y insister.

Ces rémissions peuvent même parfois être assez complètes pour en imposer pour une guérison absolue ; quelquefois, il n'y a qu'atténuation des symptômes, il persiste un certain degré de fatigabilité ; les rémissions d'ordinaire ne durent que quelques mois, elles coïncident le plus souvent avec la belle saison (ce fut le cas plusieurs années de suite pour Mlle C...), les rechutes étant amenées chez beaucoup de malades par l'influence du froid ; mais les rémissions peuvent être beaucoup plus longues ; Lévi parle, dans les cas qu'il a observés, de rémissions ayant duré quatorze et même seize ans.

Durée. — Cette irrégularité dans la marche et dans l'évolution se retrouve également dans la durée de la maladie, et si l'on peut dire avec raison que la forme habituelle est chronique, à rechutes et d'une durée de plusieurs années,

il existe tous les intermédiaires entre les cas aigus à évolution très rapide et les cas chroniques d'une durée presque indéfinie.

Jusqu'à ces derniers temps, on n'a considéré comme cas de myasthénie aiguë que les cas rapidement mortels; leur durée peut être très courte, quatre à six semaines (Widal et Marinesco, Wilks, Mailhouse, etc.), quelques jours même (de Renzi); je ne crois pas que l'on soit en droit d'exclure à l'heure actuelle du cadre de la myasthénie les « états myasthéniques » évoluant rapidement vers la guérison et que cette marche favorable soit un caractère différentiel suffisant à lui seul pour les ranger dans les pseudo-myasthénies : je pense donc, sans en avoir d'ailleurs observé par moi-même, qu'il peut exister des myasthénies légitimes à évolution rapide terminée par la guérison.

Le malade d'Oulmont et Baudoin fut guéri en deux mois à peine. J'ai observé pour ma part des cas favorables à marche subaiguë; ainsi chez L.... la période d'extension des phénomènes n'a pas duré plus de trois semaines; il est vrai que la réparation a été plus longue et que la guérison totale ne s'est montrée qu'au bout de quatre mois; chez A..., il y a eu une période d'augmentation de trois mois, un état stationnaire d'environ deux mois suivi d'une période de régression de même durée et l'affection tout entière a évolué en à peu près sept mois; chez G..., elle a duré au total un peu moins d'un an. Il est vrai que pour tous ces cas, on peut faire l'objection qu'il s'agit là de simples rémissions. Je n'ai rien à répondre pour le moment, puisqu'on a cité des rémissions de quinze ans et plus; la question ne pourra être résolue que lorsque nous connaîtrons la myasthénie depuis de nombreuses années.

On ne peut à l'heure actuelle tabler avec certitude que sur les cas terminés par la mort; en consultant mes cas, je vois que chez B... la durée totale de l'affection a été d'un an, chez Mme P... de quatre ans et de cinq ans chez Mlle C... La possibilité des rémissions plus ou moins longues peut augmenter de beaucoup la durée de l'affection et nous voyons citer des cas où la mort n'est survenue qu'au bout de dix ans (Murri), quinze ans (Dreschfeld, Grocco) et même trente-cinq ans (Camuset); dans des cas encore en évolution, nous voyons signalées des durées de dix-huit, dix-neuf, vingt et un ans (Lévi). J'avais donc bien raison de dire que la durée de la myasthénie est essentiellement variable.

Terminaison. — La terminaison se fait soit par la mort, soit par la guérison. La mort est fréquemment amenée par des phénomènes bulbaires, le malade succombe assez rapidement à des troubles cardiaques ou dypnéiques ou même meurt presque subitement de syncope. Oppenheim a insisté avec juste raison sur la fréquence de la mort par troubles respiratoires. Parmi mes malades, B... est mort brusquement de syncope; Mme P... a succombé en trois ou quatre jours à des troubles cardiaques et pulmonaires progressifs.

Il faut, en général, craindre un dénouement fâcheux lorsqu'on voit le diaphragme et les muscles respiratoires, ou encore le cœur, atteints par le processus myasthénique ; mais la mort ne peut, en général, être prévue avec certitude même à courte échéance, des rémissions pouvant survenir rapidement dans un état en apparence très grave. L'éventualité inverse s'observe d'ailleurs bien plus fréquemment, le malade semblait presque guéri lorsqu'une soudaine rechute l'emporte en quelques jours.

La mort peut être amenée par des *complications :* les plus fréquentes sont certainement les complications respiratoires ; celles-ci sont dues parfois aux parésies du pharynx ou du voile du palais (corps étranger des voies aériennes, pneumonie de déglutition, etc.), plus fréquemment le malade atteint accidentellement d'une complication pulmonaire légère (infection grippale, congestion pulmonaire, etc.) ne peut la supporter à cause de l'asthénie de ses muscles respiratoires. Une malade de Marinesco, atteinte simplement d'une grippe légère avec localisation bronchique, présenta rapidement un état général grave, une respiration très embarrassée à cause des mucosités amassées dans les bronches, un pouls battant à 120 ou 130 et faillit succomber ; chez mon malade B..., une congestion pulmonaire légère hâta certainement la mort.

D'autres complications plus rares peuvent survenir ; une malade de Rotstadt mourut de diarrhée incoercible.

Pronostic. — Le pronostic de la myasthénie est donc sévère, et l'affection se termine souvent par la mort.

Toutefois, je crois que la proportion de 26 décès sur 58 cas, établie par Oppenheim en 1901 doit être considérée aujourd'hui comme trop forte.

Dans ces dernières années, peut-être parce qu'on sait mieux aujourd'hui établir un diagnostic de myasthénie, on a cité de nombreux cas suivis de guérison (Raymond et Sicard, Oulmont et Baudoin, Vincent et Delille, Dufour et Roques, etc.).

Je rappelle que quatre de mes malades peuvent être considérés comme guéris à l'heure actuelle.

Quelle est la valeur de ces guérisons? Il est bien certain qu'il faut compter avec les rémissions et que dans bien des cas la guérison n'est qu'apparente. Comme le fait remarquer avec juste raison Lévi, les anciens myasthéniques sont dans un état d'équilibre instable, beaucoup considérés comme guéris sont exposés, à la suite d'une cause occasionnelle légère (fatigue, infection bénigne) à une rechute entraînant une mort rapide par asthénie des muscles respiratoires ou cardiaque. Le pronostic doit donc rester très réservé.

Je ne puis me prononcer sur le cas de mes malades S... et G..., guéris depuis trop peu de temps, mais quand je vois que chez A... et L... la guérison

se maintient depuis plus de neuf ans pour le premier, près de trois ans pour le second, que tous deux mènent maintenant une vie absolument normale, que L..., en particulier, sous-officier dans un régiment de ligne, a repris son service comme auparavant, fait de longues marches, de la bicyclette, du pas de gymnastique, sans ressentir aucune fatigue, je me crois autorisé à conclure qu'il s'agit là de deux guérisons véritables. Si ces deux hommes devaient présenter à nouveau des phénomènes myasthéniques, je les considérerais non pas comme une rechute, mais comme une récidive, ou plutôt une reprise assez analogue à celles que l'on observe chez certains adultes atteints dans leur enfance de poliomyélite antérieure aiguë.

CHAPITRE IV

Formes

SOMMAIRE

On peut distinguer, dans la myasthénie, une *forme chronique généralisée* prise comme type de description, de beaucoup la plus fréquente ; d'après l'*évolution*, des formes aiguës, subaiguës, chroniques ; d'après la *répartition des phénomènes asthéniques*, des formes bulbaires, spinales et partielles, la forme ophtalmoplégique étant la plus fréquente de ces dernières.

D'après *l'adjonction de symptômes anormaux*, des formes avec atrophie musculaire, des formes avec troubles psychiques, ces dernières excessivement rares (forme encéphalo-bulbo-médullaire de Fabris).

D'après la *coexistence d'autres affections*, des formes associées, l'association avec le goitre exophtalmique, étant relativement fréquente, soit que l'une des deux affections soit fruste et l'autre bien développée, soit que toutes deux soient des plus nettes ; on observe parfois l'association avec l'hystérie, la neurasthénie; beaucoup plus rarement avec d'autres affections, tabes, myopathie, etc.

Que faut-il penser des *pseudomyasthénies ?*

Pseudomyasthénies toxiques (sels de baryum, vapeurs de pétrole, etc.) ; ce sont, en général, soit des polynévrites, soit des myasthénies légitimes.

Pseudomyasthénies d'origine nerveuse périphérique (Negro), observées dans certaines névrites diphtériques, alcooliques, névrites des tabétiques, etc. ; un caractère différentiel important, c'est que la réaction d'épuisement existe sur les nerfs et non sur les muscles. Il s'agit là d'une affection différente de la myasthénie, d'une forme spéciale de polynévrite.

J'ai pris, comme type de description la forme classique, la myasthénie généralisée bulbospinale à marche chronique, entrecoupée de rechutes et de rémissions ; mais pour être la plus fréquente, elle est loin d'être la seule, et en particulier elle ne saurait englober nombre de faits sur lesquels on a insisté récemment et auxquels il convient de faire une place.

Au point de vue de l'*évolution*, on peut distinguer des formes aiguës et même suraiguës, évoluant en quelques jours, des formes subaiguës d'une durée de quelques mois, des formes chroniques, et même ultra chroniques si je puis dire, avec des rémissions pouvant durer dix ans et plus ; nous les avons étudiées dans le précédent chapitre.

La prédominance de certains symptômes nous permet de classer un assez grand nombre de formes : d'après la *répartition* de ces symptômes, il y a lieu de séparer une forme bulbaire, la plus fréquente et la plus anciennement connue, et une forme spinale; j'ai déjà suffisamment insisté sur toutes deux; de plus, on peut séparer toute une série de *formes partielles* limitées à certains groupes musculaires: parmi celles-ci, la mieux connue et la plus fréquente est certainement la *forme ophtalmoplégique*, où tout se résume en une parésie de certains muscles moteurs de l'œil ; mon malade S... a été pendant plus d'un an un type de cette forme limitée, avant que l'affection ne se fût généralisée à de nombreux groupes musculaires, mais la maladie peut très bien, dans tout le cours de son évolution, rester uniquement oculaire. Les localisations exclusives sur d'autres groupes musculaires sont infiniment plus rares, car je ne suis pas d'avis de faire rentrer dans la myasthénie, au moins pour le moment, le groupe des paralysies périodiques. L'adjonction de certains *symptômes rares* ou *anormaux* peut donner naissance à divers types cliniques qu'on ne me paraît pas en droit de rejeter du cadre de la myasthénie. Parmi ces *formes anormales*, la plus importante est certainement la *forme amyotrophique* avec atrophies musculaires importantes, parfois accompagnées de gros troubles électriques pouvant aller jusqu'à la D. R. et plus rarement de secousses fibrillaires. Le cas de mon malade G... est un bel exemple de cette forme ; malgré l'intensité et la rapidité d'évolution du processus d'atrophie musculaire, je suis bien persuadé qu'il s'agissait chez lui d'une myasthénie pure.

Je rangerai parmi ces formes anormales la forme *encéphalo-bulbo-médullaire* décrite par certains auteurs italiens (Fabris, etc.), les troubles psychiques devant être considérés comme une véritable exception dans la myasthénie.

On pourrait peut-être décrire une série de *formes frustes*, ce seraient celles où manque un des caractères essentiels de la maladie ; j'y rangerais alors les deux cas décrits dans mes leçons cliniques de 1901, où faisait défaut la fatigabilité. Mais ces cas douteux, sujets à discussion, je les étudierai un peu plus loin avec les pseudo-myasthénies.

On décrira peut-être un jour toute une catégorie de formes basées sur l'étiologie ou les lésions anatomiques et peut-être distinguera-t-on des formes surrénale, hypophysaire, thymique, etc. ; à l'heure actuelle, une pareille classification, même pour des cas très limités, serait purement arbitraire.

Formes associées. — Mais il est des formes que nous connaissons mieux, ce sont celles où la myasthénie s'associe à une autre affection, névrose ou maladie organique. Parmi ces *formes associées*, la plus fréquente est peut-être celle où la myasthénie coexiste avec le *goitre exophtalmique ;* Oppenheim l'a étudiée tout particulièrement ; tantôt une des deux affections est tout à fait

prédominante, l'autre ne se traduisant que par des signes assez frustes : c'est ainsi que, dans le cours d'une maladie de Basedow typique, on rencontre parfois des phénomènes myasthéniques ; plus rarement, dans une myasthénie légitime, existent quelques phénomènes basedowiens, tremblement et tachycardie, exophtalmie, bouffées de chaleur, etc. ; parfois les deux maladies coexistent toutes deux parfaitement caractérisées, c'était le cas chez Mme D... dont j'ai rapporté ici l'histoire ; peut-être cependant la maladie de Basedów est-elle prédominante chez cette malade, mais, toutefois, la myasthénie n'est pas douteuse.

A côté de la maladie de Basedow, c'est l'*hystérie* que l'on trouve le plus communément associée à la myasthénie, c'est à elle que l'on peut attribuer en général les troubles de la sensibilité parfois décrits dans l'asthénie bulbospinale.

La *neurasthénie*, elle aussi, est assez souvent notée chez les myasthéniques.

En dehors de ces trois affections, c'est rarement et par hasard que l'on a décrit la coïncidence de la myasthénie avec d'autres maladies ; Oppenheim, l'a pourtant rencontrée associée à la paralysie spinale infantile ; moi-même j'ai noté sa coexistence avec la polynévrite dans un cas (Mme P...). J'y reviendrai plus loin à propos du diagnostic différentiel. Parmi les affections qu'on a décrites comme associées à la myasthénie, je signalerai le tabes (Charpentier), l'hémiatrophie faciale (Goldflam), l'œdème angio-neurotique (Diller), la maladie de Banti (Mohr), le diabète insipide (Steinert), la néphrite interstitielle (Oulmont et Baudouin). Certains auteurs (Fuchs, Cohn, etc.) ont décrit de véritables combinaisons entre la myasthénie d'une part, la myopathie et la myotonie d'autre part ; ils ne les considèrent pas comme deux maladies juxtaposées mais affirment l'existence de *formes de passage* ; pour Oppenheim, l'existence de ces formes mixtes est encore des plus douteuses : je discuterai ce point en étudiant la pathogénie de la myasthénie.

Pseudomyasthénies. — Ces formes de passage m'amènent à étudier des complexus symptomatiques ayant avec la myasthénie légitime beaucoup de points communs mais en différant par certains traits essentiels, les *pseudomyasthénies*, comme on a appelé certains d'entre eux, et c'est encore une question pendante de savoir s'il s'agit d'affections absolument indépendantes de la myasthénie, de formes de transition entre la myasthénie et certaines maladies du système nerveux, particulièrement les polynévrites, ou encore de formes associées, polynévrite et myasthénie, par exemple.

Dans ces pseudomyasthénies, on peut distinguer deux groupes de faits, les pseudomyasthénies *d'origine toxique* et les pseudomyasthénies *d'origine nerveuse périphérique*.

Voici quelques exemples des premières : Mlle Fajerstajn [1], chez une dame qui employait une eau capillaire à base d'eau oxygénée renfermant une certaine quantité de baryum à titre d'impureté, a observé des symptômes oculaires et palpébraux identiques à ceux de la myasthénie. Gowers [2] a récemment étudié le cas d'un homme travaillant au milieu de vapeurs de pétrole et qui présenta des phénomènes myasthéniques, faiblesse de la parole, des muscles de la nuque, de l'orbiculaire des paupières, facies myasthénique ; la guérison fut rapide.

On savait déjà [3] que dans l'empoisonnement par les sels de baryum on pouvait observer un complexus symptomatique rappelant la myasthénie ; de même, expérimentalement, avec divers toxiques, la protovératrine, le sulfure de carbone, etc., on a obtenu de l'affaiblissement musculaire et même la réaction de Jolly.

Si les cas que je viens de rapporter ne sont pas des polynévrites, je ne vois pas pourquoi on ne les ferait pas rentrer dans les *formes frustes* de la myasthénie ; ils ne s'en distingueraient que par une étiologie toxique évidente et par une évolution très rapidement favorable. On conçoit que ce ne sont pas là des caractères différentiels suffisants pour les séparer de la myasthénie. Il semble donc qu'au moins un certain nombre de cas de pseudomyasthénies d'origine toxique sont de vraies myasthénies à évolution bénigne.

La question des *pseudomyasthénies d'origine nerveuse périphérique* est plus compliquée : c'est Negro (de Turin) qui en a rapporté les premiers cas en 1906 [4] ; depuis, Roasenda [5], Capuzzo [6] ont publié des études sur ce sujet.

A la suite de certaines polynévrites d'origine diphtérique ou alcoolique, on peut observer une asthénie de certains groupes musculaires ; les muscles de l'œil sont le plus ordinairement pris ; quelquefois l'asthénie occupe le territoire musculaire d'un nerf des membres, le radial, par exemple. Cette asthénie a tous les caractères que l'on assigne à celle de la myasthénie légitime, elle se transforme en parésie par la fatigue et disparaît par le repos.

Dans certains cas de tabes, on peut observer un syndrome analogue, affectant les muscles moteurs oculaires, mais, là encore, il reconnaît une origine névritique et ne dépend pas de la lésion tabétique.

1. Fajerstajn. Die Myasthénie, *Tübingen*, 1902. Pietzker.

2. Gowers, Pseudomyasthénie of toxic Origin. (*Review of Neur. and Psych.* 1908.)

3. Baryl. *Thèse de Dorpat*, 1888.

4. Negro. Miastenie di origine periferica. (*Riv. Neuropatolog.*, septembre 1906, et *Riv. Neuropatologica*, 1907, n° 2.)

5. Roasenda. Ricerche clinico sperimentali sulle miastenie di origine nervosa periferica. *Torino*, 1908.

6. Capuzzo. Contributo allo studio delle miastenie di origine nervosa periferica. (*Gaz. degl. osped. et del. clinich.* novembre 1908.)

Ce n'est pas seulement au décours de certaines névrites que se montrerait le syndrome de Negro, il apparaîtrait parfois à la période de début et pourrait précéder de plusieurs jours l'installation d'une paralysie névritique.

Ce syndrome se distingue facilement de la myasthénie par l'examen électrique, car la réaction d'épuisement existe sur les nerfs atteints alors que les muscles se contractent normalement.

Nous avons donc un moyen bien simple de ne pas confondre le syndrome de Negro avec la myasthénie classique, et je n'insiste pas sur les divers signes différentiels tirés avant tout de l'existence habituelle de signes de polynévrite.

Il est plus difficile de classer ce syndrome que de le reconnaître. On serait tenté de le rattacher à la myasthénie si l'on adoptait l'opinion de Murri pour lequel, dans la fatigue, plutôt que les troubles nutritifs des muscles, ce sont les changements de l'excitabilité des nerfs qui jouent le rôle principal, et ce qui intervient dans la réaction myasthénique, ce n'est pas la fatigue du muscle, mais bien celle du nerf lui-même; mais cette opinion n'est pas admise par la majorité des physiologistes.

Pour ma part, je suis d'avis de séparer le syndrome de Negro de la myasthénie, et je le considère comme une forme spéciale de polynévrite avec fatigabilité anormale.

CHAPITRE V

Diagnostic

SOMMAIRE

Les *éléments du diagnostic positif* de myasthénie sont tirés de la *symptomatologie*, présence de certains symptômes, troubles de la motilité avec les trois stades de fatigabilité, asthénie, parésie, puis réaction myasthénique, hypotension artérielle, et absence de certains autres : troubles de la sensibilité objective, des organes des sens, intellectuels, sphinctériens ; de la *marche* du processus, alternatives d'aggravations subites, suivies de rémissions non moins brusques. La biopsie peut permettre de trouver des lésions musculaires : elles ne sont pas spécifiques. Aucun symptôme isolé n'est vraiment pathognomonique.

Diagnostic différentiel de la myasthénie généralisée. — 1. Avec les névroses, *hystérie*, *neurasthénie* et états *psychasthéniques*, diagnostic aisé, grâce aux stigmates propres à ces affections ; mais ne pas oublier qu'elles s'associent assez fréquemment à la myasthénie.

2. Avec les maladies organiques du système nerveux, le diagnostic est aisé en général avec un premier groupe comprenant le *tabes*, la *paralysie générale*, la *syphilis cérébro-spinale*, la *sclérose en plaques*. Il est, au contraire, bien plus délicat avec trois affections ou plutôt trois catégories d'affections : *a*) les *dystrophies musculaires*, la *myopathie*, particulièrement la forme juvénile d'Erb et le type facio-scapulo-huméral de Landouzy-Dejerine, mais la marche est toute différente ; la *maladie de Thomsen* a sa raideur spasmodique bien spéciale ; la *myatonie congénitale* a le caractère congénital, s'améliore spontanément d'une manière progressive.

b) Les *polynévrites*, peu habituellement la *forme commune*, où le processus est réparti sur des muscles très différents, où il existe des troubles de la sensibilité ; la *polynévrite ascendante aiguë* (type Landry) s'en distingue déjà plus difficilement, mais il y a paralysie et non fatigabilité, la marche est souvent fébrile et ne présente pas de rémissions, la *polynévrite avec syndrome d'épuisement* (Negro) se caractérise par la présence sur les nerfs de la réaction électrique d'épuisement ; les *cellulonévrites* pourraient être parfois confondues, mais il y a rarement asthénie et fatigabilité au même degré que dans la myasthénie.

c) Les *poliencéphalomyélites*, non pas les types aigus, la *myélite ascendante aiguë* (à type de Landry), ni la *poliomyélite antérieure aiguë*, dont le diagnostic est ordinairement aisé, ni parmi les formes chroniques, la *sclérose latérale amyotrophique* ou la *maladie d'Aran-Duchenne* poliomyélite antérieure chronique), ou encore la *paralysie spinale subaiguë* ; mais certaines *formes chroniques de poliencéphalomyélites* sont parfois très embarrassantes : habituellement, leur marche est progressive, avec des arrêts, il est vrai, mais jamais une rétrocession complète des phénomènes, il y a de grosses atrophies musculaires avec D. R. et secousses fibrillaires.

Exemple des difficultés du diagnostic dans ces cas : observation personnelle (n° IX). — Homme de cinquante-six ans, début à l'âge de quarante-neuf ans par des troubles psychiques, puis bientôt des troubles moteurs et sensitifs plus prononcés aux extrémités ; trois mois après, atteinte des membres supérieurs et de la face. En juin 1903, on constate une ophtalmoplégie externe totale, bilatérale, de la fatigabilité assez rapide de presque tous les muscles innervés par les nerfs bulbaires, un mélange de parésie permanente et de fatigabilité au niveau des membres supérieurs et inférieurs, de l'atrophie musculaire diffuse des bras et des jambes, une diminution assez considérable des réactions électriques, surtout sur les muscles du mollet et antérieurs de la jambe, enfin de l'amnésie antérorétrograde. En avril 1904, grosse amélioration, il reste peu de chose de la parésie des membres, sauf du steppage. Depuis cette époque jusqu'à l'heure actuelle, séries d'améliorations et de rechutes ; pendant les mauvaises périodes, on observe le tableau clinique ci-dessus décrit ; pendant les bonnes, simplement des troubles du côté des muscles moteurs des yeux et des masticateurs et les reliquats de la parésie des membres inférieurs.

Il ne s'agit probablement ni de polynévrite, ni de poliencéphalomyélite, mais d'une myasthénie avec les reliquats d'une polynévrite des membres inférieurs.

3. Diagnostic avec certaines maladies des glandes à sécrétion interne ; pénurie de nos connaissances à ce sujet ; avec le *goitre exophtalmique*, avec les *insuffisances surrénales*.

4. Avec certains syndromes mal classés, dont certains sont peut-être en rapport avec la myasthénie : la *paralysie périodique des extrémités*, mais elle survient par accès, ne durant d'ordinaire que quelques heures, son apparition semble favorisée par le repos, etc. ; la *claudication intermittente* : sauf dans quelques cas rares (Goldstein), l'aspect clinique est très différent ; le *vertige paralysant* de Gerlier et le *kubisagara* des Japonais, mais notion d'endémie, vertige accompagné de somnolence et d'incoordination ; accès très courts ; enfin, la *paralysie asthénique des convalescents* de Gubler ; elle s'en distingue par la notion d'une maladie infectieuse antécédente, la marche progressive vers la guérison.

Diagnostic différentiel des formes particulières de la myasthénie. — Le diagnostic est parfois plus délicat que celui de la forme généralisée.

1. *Forme bulbaire*, la plus commune après la forme généralisée ; le diagnostic le plus difficile est avec la *poliencéphalite supérieure aiguë* (de Wernicke), mais dans cette maladie symptômes généraux du côté du cerveau, céphalée, vertiges, vomissements, accès de sommeil, marche bien plus aiguë. Il sera bien plus aisé de différencier les paralysies bulbaires, apoplectique aiguë, pseudo-bulbaire, bulbaire par compression, bulbaire progressive chronique (formes bulbaires de la sclérose latérale et de la maladie d'Aran-Duchenne), les polynévrites de nerfs craniens multiples, les méningites de la base.

2. *Formes partielles*, particulièrement la *forme ophtalmoplégique* qui peut se confondre avec les paralysies oculaires disséminées de la syphilis cérébrale, du tabes et de la paralysie générale, avec l'hystérie oculaire, avec l'ophtalmoplégie congénitale, et particulièrement avec certaines paralysies périodiques de l'oculo-moteur commun : certains auteurs les ont rapprochées de la myasthénie, mais on retrouve la migraine associée, elles sont unilatérales.

3. *Forme spinale* avec la myopathie à forme scapulohumérale, avec quelques paralysies périodiques.

4. *Formes anormales*, accompagnées de symptômes insolites, atrophies musculaires, paralysies permanentes, tremblement, etc. S'agit-il alors de myasthénie pure ou d'association de la myasthénie avec un goitre exophtalmique, une polynévrite, etc. ? Exemples cliniques du diagnostic d'une myasthénie associée.

Éléments du diagnostic. — Pour établir un diagnostic de myasthénie, les éléments sur lesquels on se fonde sont tirés à la fois du mode de début, des symptômes positifs ou négatifs et de la marche de la maladie.

Étudions successivement ces différents éléments : le début par une paralysie oculaire, particulièrement par du ptosis, assez rapidement accompagnée de troubles dans le domaine d'autres muscles innervés par les nerfs craniens devra faire songer à la myasthénie. De même, une parésie à début brusque, atteignant les muscles du tronc et de la racine des membres, aura des chances d'être de nature myasthénique; mais ce sont là des signes auxquels il convient de ne pas attacher une valeur exagérée.

Parmi les symptômes positifs, les troubles du côté des muscles sont de beaucoup les plus importants : ce sont, avant tout, des troubles de la motilité comprenant les trois stades sur lesquels nous avons insisté, de fatigabilité, d'asthénie et de parésie; le muscle normal au premier mouvement se fatiguant très rapidement; le muscle au repos voyant sa puissance diminuée dès le premier mouvement; le muscle, même après un repos prolongé, étant incapable de tout mouvement. Ces trois stades se combinent sur les divers muscles d'un même malade formant un tableau clinique bien spécial et qu'on ne trouve que dans la myasthénie. C'est aussi uniquement dans cette maladie que l'on peut obtenir une parésie de plus ou moins longue durée en fatiguant un muscle sain en apparence.

L'état du tonus musculaire qui est parfois diminué, les réflexes tendineux qui, dans certains cas, s'épuisent facilement, serviront peu au diagnostic. L'état électrique des muscles a en revanche plus d'importance, bien que la réaction myasthénique ne soit plus considérée comme spécifique; néanmoins, si son absence ne doit faire rejeter en aucun cas un diagnostic de myasthénie, sa présence pourra être fort utile pour consolider un diagnostic. Le mode de répartition des troubles au niveau des divers muscles de l'économie aura moins d'importance en vue du diagnostic que les caractères de ces troubles eux-mêmes; toutefois, l'association de parésies atteignant de nombreux muscles encéphalobulbaires avec d'autres parésies des muscles de la nuque, du tronc et de la racine des membres aura une certaine valeur en faveur de la myasthénie. Certains troubles du côté des viscères me paraissent également avoir de l'importance au point de vue du diagnostic, en première ligne l'hypotension artérielle; l'existence de la ligne blanche dite surrénale, la mononucléose ont moins de valeur.

Des signes négatifs importants serviront au diagnostic; en première ligne, l'absence de troubles de la sensibilité à tous les modes; à part quelques troubles de la sensibilité subjective, douleurs, paresthésies, la sensibilité est absolument intacte; c'est là un caractère différentiel de très grande valeur. En seconde ligne, il faut placer l'absence de troubles intellectuels; bien qu'on en ait observé récemment dans quelques rares cas, ils font presque toujours défaut, et il y a un contraste frappant entre l'état musculaire du sujet et son état sensitif

et intellectuel. Les organes des sens sont respectés, à part quelques troubles de l'ouïe qui peuvent avoir une explication musculaire, et les sphincters fonctionnent bien : ce sont encore là des signes négatifs de valeur. J'attache moins d'importance à l'absence de troubles vaso-moteurs et trophiques; je me suis déjà expliqué longuement à ce sujet, ces troubles ne sont pas très fréquents, mais ils peuvent exister et même être assez accentués dans des myasthénies légitimes. J'en dirai autant des troubles des réactions électriques; la diminution des excitabilités galvanique et faradique s'observe parfois, et même la réaction de dégénérescence a été constatée exceptionnellement ; je ne considère donc pas l'absence de troubles électriques comme apportant un très gros appui au diagnostic ; les contractions fibrillaires sont exceptionnelles. Enfin, la ponction lombaire reste négative.

A côté de la symptomatologie, un élément de diagnostic très important est fourni par la marche de la maladie; bien que celle-ci soit essentiellement variable, néanmoins, les alternatives d'aggravation subite suivies de rémissions non moins brusques, l'état d'équilibre instable dans lequel se trouve le malade, les rechutes graves sous l'influence d'une légère fatigue, d'une très bénigne infection mal supportée, tout cela forme un tableau vraiment caractéristique qui éclaire le diagnostic.

Dans les cas douteux, enfin, la biopsie est autorisée et il semble qu'elle puisse fournir des renseignements assez particuliers ; ainsi la présence dans l'intérieur des fibres musculaires de petites granulations graisseuses colorées par le Scharlach ou le Soudan III ; mais la valeur exacte et le degré de constance et de spécificité de cette constatation ont besoin d'être précisés par de nouvelles recherches.

En résumé, il n'existe aucun signe vraiment spécifique permettant d'affirmer un diagnostic de myasthénie ; les meilleurs sont, en première ligne, les caractères des troubles musculaires, avec le mélange de fatigabilité, d'asthénie et de parésie, et aussi la marche par à-coups de la maladie ; en deuxième ligne, l'absence de troubles de la sensibilité objective et de troubles intellectuels : en troisième ligne, enfin, la présence de la réaction myasthénique, l'hypotension artérielle et l'absence de troubles sphinctériens, de troubles vaso-moteurs et de troubles du côté des organes des sens.

Diagnostic de la forme commune. — Lorsque tous ces signes positifs ou négatifs se trouvent réunis, le diagnostic de myasthénie est en général assez facile, mais souvent il n'en est pas ainsi, soit que le processus myasthénique se limite à certains muscles (formes partielles ou localisées), soit que des symptômes rares ou anormaux apparaissent (formes anormales), soit encore que la myasthénie coexiste avec des processus pathologiques plus ou moins

bien caractérisés (formes associées). J'étudierai d'abord le diagnostic de la *forme généralisée*.

Il importe tout d'abord de distinguer la myasthénie de certaines *névroses*, en particulier de l'hystérie et de la neurasthénie.

Avec l'*hystérie*, le diagnostic est en général facile ; le polymorphisme de la maladie, la présence de stigmates et de troubles de sensibilité, qu'ils soient spontanés ou créés par le médecin, le psychisme tout spécial du malade sont autant de caractères différentiels de premier ordre ; mais, dans la névrose hystérique, presque tous ces symptômes peuvent manquer et le malade se plaindre avant tout de faiblesse musculaire et de fatigabilité ; là encore, le diagnostic sera assez aisément fait ; la faiblesse de l'hystérique est bien plus subjective qu'objective : elle n'augmente pas rapidement par la répétition du mouvement, pour finalement se transformer en parésie de plus ou moins longue durée comme chez le myasthénique. Cette faiblesse n'a pas de prédilection pour la racine des membres, ni pour les muscles de la nuque ; les symptômes bulbaires sont rares. Prolonger ce diagnostic différentiel me semble inutile ; il a pu présenter des difficultés à l'époque où la myasthénie était cliniquement mal connue : aujourd'hui, il est, dans la majorité des cas, d'une grande facilité. Le seul problème délicat, c'est, dans les formes associées, de reconnaître exactement ce qui appartient à l'hystérie.

Le diagnostic avec la *neurasthénie* ou avec les *états psychasthéniques* me semble, du moins dans certains cas, plus difficile. Mais le psychisme, très modifié dans la neurasthénie, est, en général, remarquablement conservé dans la myasthénie. L'existence de parésies oculaires, de troubles bulbaires exclut immédiatement toute idée de neurasthénie. La fatigabilité elle-même n'est point semblable dans les deux affections : la fatigue du neurasthénique est plutôt une lassitude du début qui diminue par un exercice modéré, pour reparaître bientôt, il est vrai, mais sans s'accompagner d'une véritable parésie ; la fatigue du myasthénique se transforme, dès le moindre effort, en impotence presque absolue. Chez le neurasthénique, il y a souvent bien plus sentiment d'impuissance, qu'impuissance véritable. J'ajoute que le mode de début et la marche des deux affections sont essentiellement différentes. La neurasthénie ne présente pas la soudaineté d'apparition, les rechutes et les rémissions si communes dans la myasthénie.

Il convient de différencier la myasthénie de toute une série de grandes *maladies organiques du système nerveux*. Il en est plusieurs qui ne prêtent qu'exceptionnellement à la confusion.

C'est ainsi que parfois un *tabes*, une *paralysie générale*, une *syphilis cérébrospinale* pourront faire penser à la myasthénie, si ces maladies s'accompagnent d'asthénie plus ou moins intense, de paralysies oculaires dissociées

et variables. Il est bien rare alors qu'un des nombreux symptômes de la série tabétique, ou bien des troubles psychiques dans le cas de paralysie générale, ou encore un signe de localisation cérébrale ou médullaire du processus spécifique s'il s'agit de syphilis du système nerveux, ne vienne pas mettre sur la voie du diagnostic: d'ordinaire même, l'examen de la pupille par la constatation d'une inégalité pupillaire, du signe d'Argyll Robertson suffira à écarter la myasthénie. Ce dernier signe a bien été exceptionnellement décrit dans l'asthénie bulbospinale (Péters), mais je suis persuadé pour ma part qu'il ne s'agissait pas de cas purs. Enfin, la ponction lombaire, dans les affections syphilitiques ou parasyphilitiques du système nerveux révélera une lymphocytose à peu près constante, alors qu'elle est négative dans la myasthénie.

La *sclérose en plaques* présente la fatigabilité parmi ses symptômes les plus fréquents. Claude et Egger ont insisté à juste titre sur ce point, mais l'asthénie de la sclérose en plaques n'est jamais aussi accentuée que celle de la myasthénie, et la fatigue ne s'accompagne pas de parésie permanente: un examen attentif permettra toujours de déceler un des signes de la série si riche de la sclérose multiple (spasmodicité, nystagmus, troubles de la parole, etc.) et d'éliminer la myasthénie.

Dans quelques cas, la *syringomyélie*, surtout dans sa forme bulbaire, peut s'accompagner d'une asthénie progressive dans l'effort, qui ferait songer à la myasthénie, mais les troubles de sensibilité caractéristiques, ou encore les troubles trophiques, la spasmodicité, établiront le diagnostic de syringomyélie.

Trois catégories de maladies se rapprochent par leur allure de la myasthénie et le diagnostic en sera parfois délicat; d'ailleurs, la myasthénie est encore rattachée par divers auteurs à chacun de ces trois groupes d'affections: ce sont les maladies du muscle lui-même (dystrophies musculaires, myopathies, myotonie, myatonie), des nerfs périphériques (polynévrites, maladie de Landry) et de l'axe gris encéphalomédullaire (poliencéphalomyélites aiguës et chroniques).

Parmi les *dystrophies musculaires*, les *myopathies*, il est un certain nombre de types, la paralysie pseudohypertrophique de Duchenne, par exemple, qu'on ne confondra jamais avec la myasthénie; au contraire, la forme juvénile d'Erb ou le type facio-scapulo-huméral de Landouzy et Dejerine pourront quelquefois prêter à confusion. Le facies, la faiblesse des muscles de la nuque, du tronc, de la racine des membres, le peu de modification des réflexes, l'absence de troubles de sensibilité, voilà évidemment toute une série de points communs entre les deux affections; mais en revanche, que de différences: la marche lente et progressive de la myopathie est tout l'opposé de la marche brusque entrecoupée de rechutes et de rémissions de la myasthénie. Dans la myopathie, il est exceptionnel que le processus attaque, parmi les muscles

innervés par les nerfs craniens, d'autres muscles que ceux du territoire du facial; dans la myasthénie, au contraire, un grand nombre de muscles innervés par d'autres nerfs craniens sont pris : muscles moteurs du globe oculaire, muscles masticateurs, muscles de la langue et du voile du palais, muscles du larynx, etc. Enfin, si l'on considère les muscles atteints, on voit que dans la myopathie ils sont habituellement affaiblis au prorata de leur atteinte; quelquefois cependant, il peut s'y ajouter un certain degré de parésie, mais alors celle-ci est permanente, et l'on n'observe pas ce mélange de fatigabilité, d'asthénie et de parésie, si caractéristique dans la myasthénie.

Comme signe de valeur secondaire, je noterai l'absence, dans la myopathie, de troubles électriques, en particulier de la réaction d'épuisement. La tension artérielle n'est pas diminuée comme dans la myasthénie.

J'insiste sur ce diagnostic différentiel parce qu'un assez grand nombre d'auteurs se sont récemment occupés des affinités non seulement de nature, mais de symptômes qui existeraient entre les dystrophies musculaires et la myasthénie. La discussion du premier de ces points trouvera sa place au chapitre consacré à la pathogénie; en ce qui concerne les affinités de symptômes entre les deux affections, à mon avis, le diagnostic est presque toujours très facile entre la myopathie et la myasthénie, même quand cette dernière s'accompagne d'atrophies musculaires.

Parmi les autres types de dystrophie musculaire, la *myotonie* ou *maladie de Thomsen* se diagnostiquera très aisément; en effet, si, parfois, on a observé la réaction myasthénique dans la maladie de Thomsen (Steinert), et si, en revanche, on a décrit des spasmes généralisés et douloureux dans la myasthénie (Weiss), ce sont là des faits exceptionnels, et même alors la raideur spasmodique si spéciale qui s'empare des muscles que la volonté sollicite, lorsque le sujet veut exécuter un mouvement, caractérisera suffisamment la maladie de Thomsen. L'hypertrophie musculaire, la réaction électrique myotonique sont aussi des signes de valeur.

La *myatonie congénitale*, cette maladie décrite par Oppenheim et encore peu connue en France, ressemble davantage à la myasthénie. Mais elle s'en distingue tout d'abord par la date d'apparition, elle est congénitale. Si, dans quelque cas, d'ailleurs contestables, le début ne s'est fait que dans la première enfance (Schüler, Bernhardt), cette apparition précoce est un caractère différentiel qui permet à lui seul le diagnostic avec la myasthénie qui rarement débute avant l'adolescence.

D'ailleurs, si la myatonie comme la myasthénie se localise à la racine des membres, elle respecte presque toujours les muscles des yeux, de la langue et de la déglutition. Enfin, au niveau du muscle, le processus n'est pas le même : dans la myatonie, c'est à peu près exclusivement la parésie permanente qu'on

observe. La myatonie a tendance à s'améliorer peu à peu spontanément et si l'enfant ne meurt pas d'une complication pulmonaire intercurrente, elle évolue progressivement vers la guérison. Le tableau clinique, malgré certaines analogies est donc bien différent de celui de la myasthénie.

Les *névrites multiples*, les *polynévrites*, dans la grande majorité des cas sont d'un diagnostic facile. Si elles peuvent présenter une dissémination aussi grande, s'attaquer aux muscles des yeux et aux muscles innervés par les divers nerfs bulbaires en même temps qu'elles atteignent les membres, il est rare que les localisations soient analogues dans les deux maladies. C'est ainsi que la polynévrite s'attaque avec prédilection bien plus aux extrémités des membres qu'à leur racine et qu'elle respecte, assez habituellement, les muscles du tronc et de la nuque. Il est rare qu'elle ne s'accompagne pas de quelque trouble de la sensibilité, subjective ou objective, et de modifications électriques pouvant aller jusqu'à la réaction de dégénérescence. On voit que le tableau clinique est assez différent et le diagnostic aisé dans les cas typiques.

Mais la différenciation peut être plus délicate dans certains cas particuliers.

La polynévrite aiguë à marche progressive désignée sous le nom de *maladie de Landry* n'est pas toujours facile à distinguer de certains cas de myasthénie aiguë ; dans la maladie de Landry, le plus souvent, les troubles de sensibilité font défaut : parfois, après la mort, l'examen anatomique le plus soigné ne permet de reconnaître aucune lésion histologique ; pourtant, habituellement, la marche toujours progressive, sans arrêt ni rémission, la paralysie immuable et non accompagée de fatigabilité, l'existence de la fièvre permettront le diagnostic. L'examen électrique des nerfs et des muscles peut, dans la maladie de Landry, ne montrer aucune modification ; je rappelle qu'Oppenheim a trouvé une fois dans cette maladie la réaction d'épuisement.

Certaines polynévrites diphtériques ou alcooliques pourraient également prêter parfois à confusion ; ce sont celles qui s'accompagnent de *syndrome de Negro*, de myasthénie nerveuse périphérique. Mais, pour se convaincre qu'il ne s'agit pas d'une myasthénie vraie, ni d'une association de deux processus, myasthénie et polynévrite, il suffira de pratiquer l'examen électrique ; dans le cas de syndrome de Negro, il montrera la réaction d'épuisement au niveau des nerfs, le muscle se contractant normalement ; pareille dissociation ne s'observe jamais dans la myasthénie, la réaction d'épuisement peut faire défaut à la fois sur les nerfs et les muscles, mais si elle existe sur les nerfs, on la trouvera toujours au niveau de certains muscles.

Enfin, il y a un groupe de polynévrites motrices qui, par leur marche traînante à rechutes entrecoupées d'amélioration et l'absence de tout phénomène sentitif, peuvent être parfois assez difficiles à distinguer de la myasthénie : ce sont ces affections mixtes où non seulement le nerf périphérique

est intéressé, mais aussi sa cellule d'origine, la grande cellule motrice de la corne antérieure, et que j'ai décrites sous le nom de *cellulonévrites*; d'ordinaire, l'asthénie et la fatigabilité ne sont pas accentuées comme dans la myasthénie; le territoire des nerfs bulbaires est beaucoup mieux respecté; mais il y a parfois des cas fort embarrassants où il est bon de réserver son diagnostic.

J'en dirai autant de toute une classe d'affections qui, par l'intermédiaire de la cellulonévrite, se rapproche de la précédente, les *poliencéphalomyélites*, ou encore certaines formes de myélites grises aiguës ou chroniques. Les difficultés de ce diagnostic ont été mises en évidence par divers auteurs, particulièrement par Oppenheim qui a désigné la myasthénie sous le nom de pseudo-poliencéphalomyélite, tandis que Kalischer, partisan de l'identité entre les deux processus, l'appelait polieneéphalomyélite fonctionnelle.

Parmi les affections qui constituent ce groupe des polieneéphalomyélites, il faut distinguer des types aigus et des types chroniques.

Les types aigus se différencient en général assez aisément de la myasthénie. La *myélite ascendante suraiguë* peut affecter un type clinique analogue à celui de la maladie de Landry polynévritique et son diagnostic est alors à peu près le même; la *poliomyélite antérieure aiguë*, chez l'enfant comme chez l'adulte, sera facile à distinguer; le mode d'apparition, brusque, habituellement accompagné de fièvre, le processus parétique spécial atteignant d'abord un grand nombre de muscles pour se limiter bientôt à quelques-uns qu'il n'abandonne plus que fort lentement, le défaut de symétrie des muscles atteints, la rareté de la prise des muscles encéphalobulbaires, l'atrophie musculaire intense et les gros troubles des réactions électriques, l'absence de fatigabilité, voilà toute une série de points importants qui différencient l'affection de la myasthénie.

Parmi les types chroniques, il en est également plusieurs qu'on pourra écarter très rapidement; c'est ainsi que la *sclérose latérale amyotrophique* à forme bulbomédullaire, si l'atrophie est peu prononcée et la spasmodicité très légère, pourrait, au début, être prise pour une asthénie bulbospinale, mais les secousses fibrillaires très accusées, le signe de Babinski, l'absence de troubles du côté de la musculature de l'œil, permettront déjà un diagnostic que viendront confirmer la marche progressive de l'affection, l'atrophie croissante à début par les extrémités.

Quant à la *poliomyélite antérieure chronique*, à la maladie d'Aran-Duchenne, sa marche très lente mais progressive, l'absence de toute fatigabilité ne permettront pas l'erreur.

La *paralysie spinale subaiguë de Duchenne*, dont Brissaud a rapporté récemment un beau cas à la Société de neurologie[1] est une affection fort rare; elle

1. Brissaud. Poliomyélite antérieure subaiguë du type scapulo-huméral. (*Soc. de neurol.*, 4 mars 1909).

peut se localiser parfois à la racine des membres (type scapulo-huméral de Vulpian), mais l'atrophie assez rapide avec gros troubles des réactions électriques, le défaut d'asthénie et de fatigabilité suffiront à écarter toute idée de myasthénie.

Il est, par contre, des *formes chroniques de poliencéphalomyélite* encore assez mal classées à l'heure actuelle, où le phénomène de la fatigue précoce existe; il n'est pas aussi marqué, il est vrai, que dans la myasthénie et ne présente pas les trois stades de fatigabilité, asthénie et parésie, mais ce sont là des nuances sur lesquelles on ne peut se fonder pour établir un diagnostic. Habituellement, la marche progressive avec parfois des arrêts, mais jamais une rétrocession complète des phénomènes, la présence de grosses atrophies musculaires accompagnées de réaction de dégénérescence permettent de distinguer ces poliencéphalomyélites de la myasthénie. Mais nous savons que l'atrophie musculaire et même la D. R., bien que rares, peuvent s'observer dans la myasthénie, et, par contre, l'atrophie peut être peu accentuée dans la poliencéphalomyélite.

La présence de secousses fibrillaires, l'affaiblissement des réflexes qui sont assez souvent abolis surtout au niveau des membres supérieurs, seraient deux signes différentiels favorables, d'après Oppenheim, au diagnostic de poliencéphalomyélite, mais j'ai montré chemin faisant que l'un et l'autre peuvent se rencontrer dans la myasthénie. Il existe une série de cas fort difficiles à classer (Kalischer, Goldflam, Kojewnikoff, Oppenheim), cas présentant d'ailleurs, vu leur rareté, un intérêt plus théorique et doctrinal que pratique et qu'on range tantôt dans les myasthénies atypiques et tantôt dans les poliencéphalomyélites.

J'observe, en ce moment, un de ces cas embarrassants où le diagnostic flotte, si l'on peut dire, entre la myasthénie bulbospinale, la polynévrite et la poliencéphalomyélite.

M. Lab..., âgé de cinquante-six ans, actuellement cocher de fiacre, entre dans mon service de la Salpêtrière pour la première fois, le 26 juin 1903. Je ne vois rien à signaler dans ses antécédents, sauf une sciatique très douloureuse de la jambe droite qui survint sans cause à l'âge de trente-neuf ans et ne guérit qu'au bout d'un an; pas d'éthylisme ni de spécificité. Le début de la maladie actuelle paraît remonter au mois d'avril 1902. Cependant, six mois auparavant, il avait présenté des phénomènes assez curieux d'obnubilation intellectuelle; il lui arrivait, étant sur son siège, de ne plus savoir où il se trouvait; il était alors obligé d'arrêter sa voiture et d'attendre que cette espèce de crise fût passée. Jamais il ne perdit connaissance. L'obnubilation intellectuelle survenait brusquement, durait à peu près une demi-heure et disparaissait presque aussi subitement; le malade avait la sensation de se réveiller tout d'un coup. Son caractère avait changé, il était devenu irascible et méchant.

En avril 1902, il fut pris tous les soirs d'un œdème assez accentué des jambes et des pieds, qui disparaissait le lendemain matin ; ce phénomène dura environ un mois, et fut remplacé par des crampes extrêmement douloureuses dans les mollets qui persistèrent jusqu'au mois de décembre. A la même époque, apparut une faiblesse des jambes et des reins progressivement croissante, le malade marchait en steppant. Les jambes n'avaient pas maigri ; les masses musculaires auraient été assez douloureuses à la pression.

Trois mois après les jambes, les membres supérieurs et la face se prirent à leur tour ; le cou a toujours été indemne. A la face, la paralysie atteignit d'abord le releveur de la paupière droite, puis gagna les autres muscles oculaires et les muscles des joues, l'orbiculaire des lèvres ne fut jamais paralysé. Au bras, c'est la flexion des doigts qui, tout d'abord, se faisait difficilement, puis se développa une griffe cubitale, avec léger amaigrissement des éminences thénar et hypothénar.

Au mois de novembre 1902, le malade entra à l'hôpital Tenon, dans le service du docteur Launois : à son entrée à l'hôpital, le malade pouvait encore marcher un peu, mais ses jambes étaient presque incapables de le porter ; très rapidement, la marche devint absolument impossible, cependant il remuait encore ses jambes dans le lit.

Examiné au mois d'avril 1903, par le docteur Lamy et mon élève le docteur F. Rose, on constate que Lab... est presque impotent ; il marche avec le secours de béquilles en steppant fortement et se plaint surtout de la faiblesse de ses reins. On ne remarque pas trace d'atrophie, ce qui contraste avec l'intensité de la faiblesse musculaire

Lab... présente un facies d'Hutchinson typique, il existe une ophtalmoplégie externe totale bilatérale ; le ptosis est plus accentué à droite qu'à gauche.

Le malade se fatigue très vite lorsqu'il siffle, lorsqu'il mâche ses aliments. Pas de troubles de la parole, ni de la déglutition. Les réflexes tendineux étaient très affaiblis surtout aux membres inférieurs. Pas de troubles de sensibilité, ni de troubles sphinctériens.

Le malade entra à la Salpêtrière, le 26 juin 1903. A cette époque, il présentait avant tout des troubles moteurs.

Il avait toujours un facies d'Hutchinson typique (ophtalmoplégie externe totale complète, ptosis double). Les réactions pupillaires étaient bonnes. Le champ visuel rétréci latéralement.

La langue était maladroite, ce qui rendait la prononciation et l'articulation difficiles.

Toujours pas de troubles de la déglutition.

Fatigabilité des muscles de la mâchoire.

Aux membres inférieurs, parésie flasque bilatérale portant surtout sur les mouvements d'extension et de flexion de la jambe sur la cuisse. Le malade ne peut se tenir debout. Assis sur le bord du lit, il laisse pendre la pointe du pied qu'il ne peut relever. Au bout de quelques instants, cyanose des deux pieds.

Aux membres supérieurs, les mouvements d'extension, de flexion, d'élévation du bras, de flexion et d'extension de l'avant-bras, du poignet et des doigts sont très difficiles.

D'ailleurs, tous ces mouvements deviennent plus faibles lorsqu'ils ont été exécutés plusieurs fois de suite.

Du côté du tronc, on observe une certaine parésie des mouvements d'extension. La musculature du cou est normale.

D'une manière générale, tous ces troubles parétiques sont plus marqués le soir, ou après des mouvements répétés.

Il existe une atrophie musculaire diffuse des bras et des jambes et une atrophie un peu plus marquée des éminences thénar et hypothénar de la main gauche.

Les divers réflexes cutanés et tendineux sont nuls.

L'examen électrique pratiqué par M. le docteur Huet montre une forte diminution de l'excitabilité faradique et galvanique au niveau des membres inférieurs des deux côtés, sur le quadriceps fémoral et les muscles antérieurs, externes et postérieurs de la jambe, mais sans modifications qualitatives actuelles de D. R. — Aux membres supérieurs, il y a diminution de l'excitabilité faradique et galvanique, mais bien moins qu'aux membres inférieurs, surtout sur les extenseurs et fléchisseurs des doigts et sur le triceps, moins sur les autres muscles de la main, de l'avant-bras et du bras.

Aucun trouble de la sensibilité objective ou subjective, superficielle ou profonde.

La miction se fait un peu attendre.

Comme trouble psychique, il existe une forte amnésie antérorétrograde.

En avril 1904, on note que l'état du malade a été constamment en s'améliorant. La force musculaire est normale aux membres inférieurs, sauf la flexion dorsale du pied.

Aux membres supérieurs, il y a insuffisance des biceps brachiaux, des fléchisseurs des deux derniers doigts et de l'abducteur du pouce. Tous les autres mouvements sont normaux.

Les muscles du cou et du tronc sont bons.

La marche est possible sans bâton, les jambes sont un peu raides et, de temps en temps, le malade manque de perdre l'équilibre, mais il se rattrape facilement.

L'ophtalmoplégie est moins complète et de petits mouvements de latéralité sont possibles, en particulier vers la droite.

Les mouvements de mimique sont toujours assez mauvais. Les masticateurs se fatiguent moins facilement.

En décembre 1905, on note que, depuis le dernier examen, le malade a passé par des alternatives d'amélioration et d'aggravation fréquentes. Les rechutes étaient toujours sérieuses et portaient sur l'ensemble du système moteur, réduisant le malade à l'impotence totale, puis au bout de quelques jours, survenait une amélioration progressive et la marche redevenait possible sans béquilles; on n'a jamais observé de grosse amélioration du côté des yeux.

Actuellement, le malade est dans une bonne période; la face a repris du relief, le malade siffle et souffle bien; il n'y a plus d'asthénie dans la mastication. Il existe du ptosis à gauche seulement ; on observe de plus des paralysies oculaires dissociées : des deux côtés, les mouvements verticaux sont nuls; à gauche, les mouvements de latéralité interne et externe sont également faibles et limités ; à droite, ils sont plus étendus.

La force musculaire des membres inférieurs est normale, sauf une légère diminution

H. Delarue, Éditeur

Facies d'Hutchinson typique. — Myasthénie probable
(*Cas IX*)

de la flexion dorsale du pied. Aux membres supérieurs, il existe une diminution de la force musculaire de la main et de l'avant-bras.

Rien du côté du cou, ni du tronc; les muscles de la sangle abdominale semblent affaiblis.

Les réflexes rotuliens sont vifs des deux côtés et ne s'épuisent pas par la répétition. Les réflexes des membres supérieurs sont abolis. Les réflexes crémastériens sont normaux, les abdominaux n'existent pas.

Pas de troubles des sphincters. Sensibilité normale.

Pas d'atrophie musculaire, sauf à l'épaule droite, suite d'un ancien traumatisme.

Pas de troubles psychiques.

L'examen électrique, pratiqué sur le membre inférieur gauche, montre qu'il existe de la diminution de l'excitabilité faradique et galvanique sur le quadriceps crural, mais un peu moins prononcée qu'en 1903, toujours sans modifications qualitatives.

A la jambe, sur le triceps sural, l'excitabilité faradique et l'excitabilité galvanique restent très diminuées, à peu près comme en 1903; de même sur le jambier antérieur et les péroniers. Elles sont un peu moins diminuées qu'en 1903 sur l'extenseur des orteils.

Aux membres supérieurs, l'excitabilité faradique et galvanique est meilleure qu'en 1903 et relativement peu diminuée maintenant, même dans les extenseurs et les fléchisseurs des doigts.

L'état de Lab... est resté le même pendant les années 1906, 1907, 1908, avec ces alternatives d'amélioration et de rechute; d'une manière générale sa santé est beaucoup meilleure pendant les périodes d'été.

Il a quitté la Salpêtrière au mois de juin 1908, pour y rentrer au commencement de mai 1909.

Examiné le *8 mai 1909*, on constate que le malade présente une rechute assez sérieuse qui persiste depuis quatre ou cinq mois.

Il présente un facies d'Hutchinson typique (voir pl. XXXVIII); au réveil, il ouvre un peu les yeux, il peut même lire environ dix minutes, puis le ptosis devient complet.

La mastication et la déglutition sont bonnes; le réflexe massétérin faible.

La face est assez immobile et figée, le territoire du facial supérieur est particulièrement pris.

Rien du côté de la parole.

Les muscles du cou sont normaux; en revanche, les muscles moteurs de la colonne vertébrale et ceux de la ceinture pelvienne sont très pris et on s'en rend bien compte au moyen des manœuvres habituelles : s'enlever sur une chaise, faire de grands pas, s'accroupir puis se relever, se mettre sur son séant étant couché; tous ces exercices se font avec la plus grande difficulté et à chaque instant le malade est menacé de perdre l'équilibre.

Aux membres supérieurs, on observe une faiblesse permanente des muscles de la racine et une fatigabilité des plus nettes de tous les autres muscles. Le malade marche encore en steppant un peu. Aux membres inférieurs, il y a parésie des mouvements de flexion dorsale et d'abduction du pied. Les autres mouvements du pied, de la jambe,

de la cuisse sont bien conservés, mais la fatigabilité existe, bien que moins prononcée qu'aux membres supérieurs.

Les réflexes des membres supérieurs sont très faibles, presque abolis. Aux membres inférieurs, les achilléens sont abolis, les rotuliens très faibles.

Les réflexes cutanés abdominaux n'existent pas, les réflexes crémastériens persistent mais très diminués ; on ne constate pas d'atrophie musculaire appréciable.

Il n'y a aucun trouble de la sensibilité. Les sphincters fonctionnent d'une manière satisfaisante.

Le psychisme est normal. Pas de troubles du côté des muscles de la respiration. Cœur normal ; pouls à 72 ; tension artérielle oscillant entre 15 et 16 au sphygmomanomètre de Potain.

L'examen électrique pratiqué par M. Huet, le 10 mai 1909, montre du côté des membres inférieurs que l'excitabilité faradique et galvanique sont redevenues meilleures, mais restent encore assez fortement diminuées sur les jumeaux et sur le droit antérieur. Elles sont moins diminuées sur les vastes interne et externe, sur le jambier antérieur, l'extenseur des orteils et les péroniers. Pas de modifications qualitatives de l'excitabilité galvanique. Pas de réaction myasthénique.

Au niveau de la face, les réactions faradiques et galvaniques ne sont que peu diminuées dans le domaine des nerfs faciaux et des trijumeaux, sans altérations qualitatives, sans réaction myasthénique.

On voit que l'histoire de ce malade, que j'observe depuis six ans, est assez compliquée et le diagnostic précis difficile à établir. On pourrait penser à une polynévrite, la malade a eu un steppage très caractéristique, les réflexes des membres inférieurs ont été abolis, il a présenté au début des troubles mentaux faisant penser au syndrôme de Korsakow ; enfin l'atrophie musculaire diffuse, les troubles électriques accentués avec D. R. probable, plaideraient également pour ce diagnostic. Mais la marche tout à fait spéciale de la maladie, ces alternatives souvent très brusques d'amélioration et de rechute, le fait que les réflexes rotuliens disparus sont revenus pour disparaître de nouveau, la fatigabilité des plus nettes à certains moments (sans syndrome de Negro associé, car il n'y a pas de réaction d'épuisement au niveau des nerfs, ne me permettent pas d'accepter le diagnostic de polynévrite.

Je ne crois pas non plus qu'il s'agisse de polioencéphalomyélite chronique ; si, dans quelques cas rares, on pourrait observer dans cette affection une marche à peu près analogue, je pense que, dans une polioencéphalomyélite chronique durant depuis six ans, on devrait rencontrer des atrophies musculaires plus considérables, progressives, et non fugaces avec tendance à la régression comme chez Lab... ; les variations cliniques me paraissent d'ailleurs trop brusques, trop journalières, trop influencées par la fatigue pour pouvoir s'expliquer dans l'hypothèse d'une polioencéphalomyélite chronique.

Ainsi je conclus en faveur de la myasthénie, étant donnés l'évolution des phénomènes chez Lab... et le mélange de parésie, d'asthénie et de fatigabilité que l'on remarque chez lui ; l'atteinte accentuée des muscles du tronc et l'hypotension artérielle qu'on observe à l'heure actuelle, me paraissent des arguments de second ordre, mais dont il convient de tenir compte.

Toutefois, la répartition de la parésie aux membres inférieurs où elle occupe surtout les extrémités, l'abolition permanente des réflexes achilléens, les anciens troubles électriques, qui tendent à disparaître maintenant, le début fébrile accompagné de troubles mentaux, voilà des signes qui ne cadrent pas avec la myasthénie habituelle et qui me font me demander si, chez ce malade, à côté d'une myasthénie n'existe pas une polynévrite ou peut-être une cellulonévrite limitée aux membres inférieurs et en voie de régression.

A côté des maladies classiques du système nerveux, dont le diagnostic différentiel avec la myasthénie est parfois, on vient de le voir, des plus délicats, il est une catégorie d'affections, encore mal connues, sur lesquelles l'attention s'est portée récemment et qu'il convient de distinguer de la myasthénie bulbospinale, avec laquelle elle paraissent avoir d'ailleurs certaines affinités ; ce sont les *maladies des glandes à sécrétion interne* ; nous commençons à peine à les connaître, le nombre en augmentera peu à peu bien probablement ; à l'heure actuelle, deux seulement doivent être parfois distinguées de la myasthénie, le goitre exophtalmique et l'insuffisance surrénale.

Le *goitre exophtalmique* est, nous l'avons vu, souvent associé à la myasthénie, et, dans la pratique, le cas qui se présente, c'est de savoir si une de ces maladies existe seule avec quelques symptômes rares développés anormalement, ou au contraire s'il y a combinaison des deux maladies ; s'agit-il d'une maladie de Basedow anormalement asthénique sans myasthénie, d'une myasthénie avec lagophtalmie, tachycardie, tremblement, sans Basedow ou bien y a-t-il coexistence d'une maladie de Basedow et d'une asthénie bulbo-spinale ; on conçoit, combien le pronostic sera plus sérieux dans cette dernière éventualité.

En ce qui concerne l'*insuffisance surrénale*, j'ai insisté sur la présence très fréquente de symptômes surrénaux, hypotension artérielle, ligne blanche, etc. dans le cours de la myasthénie. Les syndrômes surrénaux, actuellement bien connus, seront, en général, d'un diagnostic facile. Les insuffisances surrénales aiguës ne ressemblent nullement à la myasthénie ; quant aux syndrômes chroniques, la maladie d'Addison se distinguera facilement par la pigmentation caractéristique. Je rappelle que chez un de mes malades, G..., le diagnostic était assez délicat, le malade, professionnellement, étant exposé à se pigmenter ; d'ailleurs, l'asthénie générale de l'addisonien diffère de la fatigabilité du

myasthénique. Il y a toutefois des affinités entre les syndromes surrénaux chroniques et la myasthénie.

Il faut encore séparer, au moins cliniquement, de la myasthénie un *groupe de syndromes mal classés*, dont plusieurs ne sont peut-être pas sans rapports avec l'asthénie bulbospinale. Je fais rentrer dans ce groupe les paralysies périodiques des extrémités et certaines claudications intermittentes, le vertige de Gerlier et le kubisagara des Japonais, la paralysie des convalescents de Gubler.

La *paralysie périodique des extrémités* est, en général, d'un diagnostic assez facile ; elle survient par accès dans l'intervalle desquels la santé est parfaite ; l'accès peut ne durer qu'un quart d'heure, mais, en moyenne, il se prolonge quelques heures, parfois même une semaine. Il atteint d'abord les membres inférieurs, puis les membres supérieurs, qui, les derniers et les moins pris, sont les premiers à recouvrer leur motilité. Les muscles innervés par les nerfs craniens ne sont atteints qu'exceptionnellement : cependant, on a décrit quelques troubles du côté du pharynx et de la langue (Westphal, Cousot) et des muscles masticateurs (Taylor). L'atteinte de ces derniers muscles, l'absence de tout trouble de la sensibilité et de l'intelligence, la diminution de l'excitabilité électrique, qui peut aller jusqu'à la perte complète de cette excitabilité, parfois même, la présence de la réaction d'épuisement (Goldflam), pourraient en imposer pour la myasthénie. Un caractère différentiel très important est fourni par le fait qu'à l'inverse de la myasthénie, c'est le repos qui semble favoriser les accès de parésie, c'est souvent pendant la nuit qu'ils apparaissent, si l'accès survient pendant un exercice, le travail d'écrire, par exemple, le bras qui écrit est pris après celui qui reste immobile, et avec une intensité moins grande.

Dans cette affection, le caractère familial et héréditaire est excessivement fréquent, il s'agit souvent d'hérédité directe (Cousot, Goldflam, Oddo, etc.), on sait à quel point ce caractère est exceptionnel dans la myasthénie. J'ajouterai qu'il s'agit là de parésie et non de fatigabilité, que jamais les muscles oculaires ne sont pris, que les réflexes dans les muscles parésiés sont abolis, voilà assez de caractères pour différencier absolument, au point de vue clinique, les paralysies périodiques des extrémités, familiales ou non, de la myasthénie bulbospinale.

Certains cas de *claudication intermittente* peuvent se rapprocher des paralysies périodiques et ressembler à la myasthénie. C'est ainsi que Goldstein a décrit récemment un cas de claudication intermittente d'une jambe, d'un bras, de la musculature des yeux, du larynx et de la parole, dans lequel existait la réaction myasthénique. Au point de vue des symptômes, le tableau se rapprochait beaucoup de la myasthénie, mais il s'en distinguait par la mar-

che toute différente. D'ailleurs, en général, la claudication intermittente a une physionomie clinique très éloignée de celle de la myasthénie, et le diagnostic ne se pose même pas.

Une maladie curieuse, endémique dans le canton de Genève, le *vertige paralysant* ou maladie de Gerlier, paraît se rapprocher à la fois des paralysies périodiques et de la myasthénie. Elle se caractérise, en effet, par l'apparition de vertige avec ptosis, de faiblesse des extrémités, de la nuque et parfois aussi des muscles de la mastication et de la déglutition. Nous sommes encore très mal fixés sur la nature de cette maladie; il semble qu'on doive la rapprocher d'une affection décrite au Japon sous le nom de *kubisagara*.

La maladie a certains points communs avec la myasthénie; la fatigue exerce une influence indéniable sur l'apparition du ptosis, qui apparaît, par exemple, à la suite d'une lecture un peu prolongée. Mais la notion d'endémie, l'influence étiologique (émanation des étables), la très courte durée de chaque attaque sont déjà des signes différentiels. Certains traits particuliers n'existent jamais dans la myasthénie, ainsi l'intensité du vertige accompagné de somnolence et d'incoordination; le diagnostic sera donc aisé entre les deux affections.

La *paralysie asthénique des convalescents* de Gubler, à laquelle mon collègue le professeur Pitres a consacré une clinique il y a quelques années[1], pourrait peut-être, au premier abord, en imposer pour une myasthénie; en effet, d'après la description que j'emprunte à Pitres, elle affecte les caractères d'une parésie plutôt que d'une paralysie, l'impotence motrice, n'étant, pour ainsi dire, jamais complète; cette parésie est diffuse et peut atteindre très vite tous les appareils musculaires; elle est indolore et ne s'accompagne ni d'atrophie, ni de troubles électriques. Mais il s'agit là d'une asthénie permanente semblable à tous les moments de la journée rappelant plutôt la fatigue permanente des addisoniens que la fatigabilité rapide des myasthéniques; le malade a été atteint très peu de temps auparavant d'une maladie infectieuse (fréquemment une grippe); et surtout l'évolution est tout autre : la maladie atteint très vite son acmé pour se maintenir sans modification, puis décroître progressivement jusqu'à la guérison complète qui survient au bout de deux à trois mois.

Telles sont les principales affections qu'il convient de distinguer de la myasthénie à forme classique généralisée. Le diagnostic de celle-ci sera donc, en général, assez facile, et on ne la confondra guère qu'avec quelques cas assez rares de polynévrites ou de polioencéphalomyélites chroniques à rechutes.

1. Pitres. Paralysie asthénique des convalescents de Gubler (*Journ. de médec. de Bordeaux*, oct. 1903.)

Diagnostic des diverses formes de la myasthénie. — Le diagnostic est souvent plus difficile lorsqu'il ne s'agit plus de la forme généralisée, commune, de la myasthénie, mais de formes particulières, soit localisées à certains groupes musculaires, soit présentant des symptômes anormaux.

Le cas le plus commun c'est celui de la *myasthénie localisée aux muscles encéphalobulbaires* : le diagnostic doit alors être fait avec une série d'affections à symptomatologie bulbaire exclusive ou prédominante.

La *paralysie bulbaire apoplectique aiguë* se distingue, en général, assez aisément par le mode de début subit, apoplectique, des phénomènes paralytiques ; la marche n'est pas la même; si le sujet ne succombe pas rapidement, la maladie reste stationnaire, ou même a tendance à la régression; elle ne présente pas ces à-coups et ces rechutes si caractéristiques de la myasthénie. Il est vrai que, par l'absence d'atrophie musculaire et de troubles électriques, elle peut, par certains côtés, se rapprocher grossièrement de la parésie myasthénique: mais elle en diffère par la tendance à l'asymétrie des symptômes, par la spasmodicité presque toujours facilement décelable (exagération des réflexes massétérins) ; bien souvent, on observe du rire et du pleurer spasmodiques, parfois du trismus, quelquefois des troubles de la sensibilité. Dans les antécédents du malade, on peut retrouver l'artériosclérose, la syphilis ou encore une lésion cardiaque.

La *paralysie pseudobulbaire* pourrait, dans quelques cas, en imposer pour une asthénie bulbaire, lorsqu'elle est apparue progressivement et non à la suite d'attaques, ce que l'on observe parfois. Mais elle s'en distingue par son apparition chez des sujets plus âgés, présentant des troubles soit du cœur, soit des vaisseaux, et surtout par la présence de signes cérébraux, troubles psychiques, parfois aphasie ou hémianopsie, de signes de spasmodicité du côté des membres, de rire et de pleurer spasmodiques. Il existe une *forme infantile de la paralysie pseudobulbaire,* variété de diplégie cérébrale, où, comme dans la myasthénie, les muscles ont leur volume et leur excitabilité électrique normale; de plus, les muscles de la nuque et du tronc, parfois ceux des yeux, participent au processus paralytique ; mais il s'agit d'enfants très jeunes, et, de plus, la marche toute différente, le caractère hémiplégique des troubles des extrémités, suffisent à écarter l'idée d'une myasthénie.

Au contraire, la *polioencéphalite supérieure aiguë de Wernicke* paraît avoir certains points de contact avec l'asthénie bulbaire; tandis que, pour les formes généralisées, nous avons vu que la polioencéphalomyélite chronique était de beaucoup le diagnostic le plus embarrassant, pour les formes localisées, c'est une affection aiguë, la maladie de Wernicke, qui nous mettra le plus souvent dans l'embarras. Toutefois, la marche de cette affection vraiment suraiguë, progressant avec la plus grande rapidité, la distingue déjà de la plupart des

myasthénies et, plus encore, la présence de symptômes généraux du côté du cerveau, de céphalée, de vertiges et de vomissements, d'obnubilation et d'accès de sommeil, etc., parfois, on observe des symptômes pupillaires, des altérations du fond de l'œil à l'examen ophtalmoscopique, parfois, de l'ataxie cérébelleuse. On retrouve enfin, très fréquemment, l'alcoolisme dans les antécédents du malade.

A la vérité, parmi ces symptômes aucun n'est vraiment pathognomonique et ne permet à coup sûr le diagnostic avec certains cas de myasthénie aiguë et parfois il faut attendre l'autopsie qui montre la présence ou l'absence des lésions caractéristiques de la maladie de Wernicke. Il existerait d'ailleurs, pour certains auteurs, des faits de passage entre la poliencéphalite hémorragique aiguë et la myasthénie aiguë; c'est une opinion que je ne puis adopter et je les considère comme deux affections entièrement distinctes.

Les *paralysies bulbaires par compression* seront, au contraire, d'un diagnostic habituellement très facile, les tumeurs du bulbe ne donnant ordinairement pas lieu à des symptômes symétriques et s'accompagnant fréquemment de troubles de la sensibilité, de signes d'hypertension cranienne, etc.

Dans le cas de myasthénie bulbaire chronique, le principal diagnostic sera à faire avec la *paralysie bulbaire progressive chronique*, c'est-à-dire avec les formes bulbaires de la maladie d'Aran-Duchenne et de la sclérose latérale amyotrophique; ce que j'ai dit du diagnostic de ces deux affections avec la forme généralisée me permettra d'être bref. Outre la marche essentiellement différente et la rareté des paralysies des muscles des yeux et du territoire du facial supérieur dans la paralysie bulbaire progressive, l'atrophie musculaire intense, spéciale dans sa localisation, accompagnée de gros troubles électriques dans la maladie de Duchenne, la spasmodicité dans la sclérose latérale, suffiront à écarter toute idée d'asthénie bulbaire.

Enfin, un tableau assez comparable en apparence à celui de la myasthénie bulbaire peut être encore réalisé par deux classes d'affections : les névrites multiples des nerfs craniens et certaines méningites basilaires.

La *polynévrite de nerfs craniens multiples* peut présenter une marche avec rechutes et rémissions rappelant assez bien celle de la myasthénie, mais le défaut de symétrie des lésions et surtout l'atteinte de nerfs sensitifs, soigneusement respectés dans la myasthénie, permettent presque toujours un diagnostic rapide.

Quant à la *méningite de la base*, d'origine le plus ordinairement syphilitique et agissant par compression des nerfs dans leur trajet intra-cranien, elle aussi ne se limite pas exclusivement aux nerfs moteurs : souvent existent de l'atrophie musculaire et des troubles accentués des réactions électriques; la ponction lombaire révèle presque toujours une lymphocytose abondante, caractéristique.

La myasthénie peut être, au moins à la période de début, encore plus localisée et se cantonner exclusivement dans le domaine des nerfs moteurs de l'œil. La difficulté du diagnostic peut alors être insurmontable. Je rappelle que mon malade S... n'a présenté pendant plus de seize mois que du ptosis et des paralysies oculaires disséminées; ces paralysies n'étaient pas influencées par la fatigue; aucun signe de myasthénie n'existait dans le domaine des autres nerfs; dans ces conditions, on pouvait soupçonner la myasthénie, mais il était impossible de l'affirmer.

Ces *formes ophtalmoplégiques* devront être distinguées des *paralysies oculaires disséminées de la syphilis cérébrale, du tabes et de la paralysie générale*; si la ponction lombaire donne des résultats positifs, ce sera un bon signe en faveur de la syphilis ou de la parasyphilis du système nerveux; d'ailleurs presque toujours un examen attentif fera découvrir quelque trouble mental ou somatique permettant d'éliminer la myasthénie, sinon, il faudra savoir attendre qu'apparaisse quelque signe de généralisation permettant le diagnostic dans un sens ou dans l'autre.

Dans le cas de paralysies oculaires du tabes, si la fatigabilité existe, on ne manquera pas de pratiquer l'examen électrique qui permettra peut-être de reconnaître un syndrome de Negro coexistant avec le tabes.

L'*hystérie oculaire* sera en général d'un diagnostic aisé; le pseudoptosis, la contracture de l'orbiculaire ou le spasme du releveur, qu'on observe chez les hystériques, peut être en général facilement distingué des paralysies myasthéniques; il est bien rare d'ailleurs que dans le cas d'hystérie un examen soigné ne permette pas de retrouver quelque stigmate de la névrose.

L'*ophtalmoplégie congénitale* se distingue facilement par l'époque d'apparition, le caractère familial. Oppenheim se demande si les sujets qui en sont atteints ne seraient pas parfois prédisposés à la myasthénie.

La *paralysie périodique de l'oculo-moteur commun* doit, dans certains cas, être différenciée de la myasthénie; il s'agit là, à mon avis, d'une affection bien distincte, et contrairement à Eisenlohr qui veut rapprocher les deux maladies, je suis de la même opinion qu'Oppenheim qui les sépare résolument, mais je n'envisage pas tout à fait les choses comme ce dernier auteur, car, avec Charcot, je considère ces paralysies périodiques, paralysies récidivantes de Moebius, comme une simple variété de migraine, la migraine ophtalmoplégique. Cliniquement, l'existence de la migraine concomitante suffit, en général, à établir le diagnostic; si celle-ci fait défaut, ce qui est exceptionnel, car on la retrouve presque toujours au moins par les commémoratifs dans une série d'accès antécédents, on se basera sur ce que la paralysie est presque toujours unilatérale, (Bechterew a pourtant publié un cas de paralysie bilatérale) et qu'elle se

limite toujours au seul territoire de l'oculo-moteur commun, à part quelquefois l'atteinte d'une portion du territoire du trijumeau sensitif.

Il conviendra également de faire le diagnostic de certaines formes de myasthénies uniquement *spinales*, c'est là que la distinction avec certaines *myopathies du type scapulo huméral* par exemple, ou encore certaines *paralysies périodiques* pourrait être parfois assez embarrassante; je ne reviens pas sur ces diagnostics.

Ferrannini [1], observant deux cas de chorée molle avec fatigabilité intense, rapprochait ces malades de la myasthénie spinale; je crois que, cliniquement, le diagnostic des deux affections est toujours facile à faire.

Le diagnostic peut être très difficile lorsqu'il s'agit de myasthénie présentant des *symptômes anormaux*, particulièrement des atrophies musculaires avec troubles plus ou moins accentués des réactions électriques ou encore des troubles psychiques, l'abolition des réflexes tendineux, etc. Il faut d'abord se demander si l'on est bien en présence d'une myasthénie; puis la myasthénie reconnue et légitimée en quelque sorte, il convient de discuter s'il s'agit d'une myasthénie pure ou d'une *forme associée*, d'une myasthénie accompagnée d'une névrose comme l'hystérie ou la neurasthénie, d'une maladie glandulaire comme le goitre exophtalmique, d'une maladie organique du système nerveux, comme la syringomyélie, le tabes, la polynévrite, la myopathie. Il ne s'agit pas là d'un besoin de précision un peu théorique; on conçoit combien le pronostic et le traitement peuvent être modifiés, si l'on établit l'existence d'une myasthénie dans des cas où l'on ne pensait trouver qu'une neurasthénie ou une polynévrite avec fatigabilité un peu anormale.

Les longs détails dans lesquels je suis entré à propos de la valeur que l'on doit attribuer aux divers signes de la myasthénie me permettront d'être bref. Si l'on soupçonne l'association d'une myasthénie avec une autre affection, il convient de dresser la liste de tous les symptômes, d'en établir la valeur respective, de juger à laquelle des deux affections on peut les rapporter avec le plus de vraisemblance; cette recherche est souvent délicate; elle est parfois relativement aisée comme chez deux des malades dont j'ai rapporté l'observation dans ce travail, chez Mme D... il y avait évidemment une association de maladie de Basedow et de myasthénie; les signes cardinaux du goitre exophtalmique (tremblement, tachycardie exophtalmie, goitre, etc.) se trouvent au complet, d'autre part, les phénomènes myasthéniques (fatigabilité et asthénie prédominant surtout à la racine des membres, avec légère atrophie musculaire), sont beaucoup trop accentués pour pouvoir être envisagés comme des troubles musculaires qu'on observe parfois dans le goitre exophtalmique pur;

1. Ferrannini. *Riform. medic.*, 1903, p. 713.

il faut donc en conclure que chez Mme D... existent côte à côte une maladie de Basedow et une myasthénie légitime. Chez Mme P..., il semblait en apparence n'exister qu'une myasthénie, anormale il est vrai, puisqu'elle s'accompagnait de gros troubles électriques et d'abolition des réflexes des membres inférieurs, mais en y regardant de plus près, on voyait bien qu'à côté d'une myasthénie classique des muscles encéphalobulbaires et aussi des muscles du cou, du tronc et de la racine des membres, ayant bien la marche irrégulière habituelle, accompagnée de rechutes et de rémissions, coexistait une polynévrite des membres inférieurs, caractérisée par du steppage, l'abolition des réflexes achilléens, de l'atrophie musculaire diffuse des jambes et des troubles électriques importants avec ébauche de réaction de dégénérescence ; cet état étant resté à peu près stationnaire depuis plusieurs années. On pouvait presque délimiter sur la malade la ligne de démarcation entre les deux affections, la myasthénie s'arrêtant en bas aux muscles de la ceinture pelvienne, la polynévrite occupant les muscles du pied et de la jambe, et prenant très légèrement ceux de la cuisse.

CHAPITRE VI

Étiologie

SOMMAIRE

Nous manquons de données précises sur l'étiologie de la myasthénie.

L'*âge* d'apparition est en moyenne entre vingt et quarante ans, rarement avant quinze ou après soixante ans.

Au point de vue du *sexe*, elle semble un peu plus fréquente chez la femme.

L'*hérédité névropathique* paraît jouer un certain rôle dans son apparition.

On retrouve chez les *ascendants* assez souvent des névroses (épilepsie, hystérie, neurasthénie), des psychoses surtout la mélancolie, des migraines; chez le *malade lui-même*, des malformations congénitales, auxquelles certains auteurs (Oppenheim) attachent une grande importance; des névroses, des maladies organiques du système nerveux (tabes, polynévrite, etc.).

L'hérédité directe ne paraît pas exister; ce n'est pas non plus une maladie familiale; il n'y a qu'une seule observation authentique concernant deux sœurs (Marinesco).

Dans les antécédents des malades, sans qu'on puisse leur faire jouer un rôle bien défini, on retrouve assez fréquemment : des maladies infectieuses très variées, des intoxications exogènes ou autogènes, des affections des glandes vasculaires sanguines (goitre exophtalmique, hypertrophie ou simple persistance du thymus).

La diversité de ces causes empêche d'accorder à chacune d'elles une véritable valeur.

Certaines conditions physiques ou psychiques paraissent propres à favoriser le développement de la myasthénie : au premier rang, le surmenage, puis le froid humide, enfin, les traumatismes et les émotions violentes.

Au total, la myasthénie est encore à l'heure actuelle une maladie cryptogénique.

Nous ne possédons pas encore à l'heure actuelle de données vraiment précises sur l'étiologie de la myasthénie.

Au point de vue de l'*âge d'apparition*, c'est surtout entre vingt ans et quarante ans que débute la maladie; trente ans est à peu près l'âge d'élection; il est fort rare qu'elle apparaisse avant quinze ans ou après soixante ans. on a cependant décrit des cas authentiques où la première manifestation était survenue à quatre ans (E. Levi) ou inversement passé soixante-six ans (Wiener). On a même publié des cas d'origine congénitale (Bielchowsky); il n'est pas prouvé qu'il s'agissait bien là de myasthénie.

Dans les huit cas que j'ai rapportés ici, le début s'était montré respectivement à vingt ans (B ..), vingt et un, vingt-six, trente et un, trente-quatre, trente-huit, quarante-trois et quarante-quatre ans (Mme D...).

Au point de vue du *sexe*, il semble que les femmes soient atteintes un peu plus fréquemment que les hommes; cependant, sur les neuf cas publiés récemment par Levi, cinq concernaient des hommes; de mon côté, sur les huit cas que je relate dans ce travail, trois seulement se rapportent à des femmes.

Il ne paraît pas que les *professions* jouent un rôle dans l'apparition de la maladie, sauf celles qui exposent au surmenage et au refroidissement.

Les véritables causes efficientes de la myasthénie nous échappent encore; je vais passer en revue ce que l'on trouve dans le passé pathologique des malades atteints de cette affection, mais sans pouvoir décider en général, s'il s'agit de causes efficientes occasionnelles ou prédisposantes, voire même de simples coïncidences.

Il est assez fréquent de relever chez les myasthéniques une *hérédité névropathique* assez chargée, celle-ci n'étant reconnue que par l'interrogatoire ou l'examen des ascendants, ou bien pouvant se manifester par quelque anomalie de développement, ou encore par la présence de quelque maladie nerveuse concomitante.

On a publié des cas assez nombreux dans lesquels on trouvait chez les ascendants des accès d'épilepsie, des crises de neurasthénie ou d'hystérie, des psychoses, particulièrement la mélancolie. La migraine a été assez souvent signalée. Dans un cas de Oppenheim et Bruns, les père et mère étaient atteints de migraine, la mère de psychose puerpérale et la malade elle-même souffrait de migraines depuis son enfance. Une malade de Guthrie avait un oncle épileptique, une sœur atteinte de chorée pendant sa grossesse.

Mais l'influence héréditaire paraît se borner à créer le tempérament névropathique, l'hérédité directe ne s'observe pas. La myasthénie n'est pas non plus une maladie familiale, bien que certains auteurs, par exemple Kollarits, aient cru devoir la ranger dans ce groupe, mais c'était par rapprochement avec la paralysie périodique familiale. Quand on se borne à considérer les faits sans parti pris, on voit qu'il existe trois séries de cas familiaux publiés par Bielchowsky, Peters et Marinesco.

Les cas de Bielchowsky sont des plus douteux et il en est de même de ceux de Peters où l'on voit quatre enfants descendant d'un père syphilitique avoir un ptosis bilatéral et présenter en outre le signe d'Argyll Robertson; deux de ces enfants avaient de la fatigue myasthénique. Mais les antécédents syphilitiques héréditaires, les troubles pupillaires me font douter qu'il s'agisse bien là de myasthénie légitime. Restent comme authentiques les observations

récentes de Marinesco concernant deux sœurs dont la plus jeune fut atteinte de myasthénie la première, en 1903, à l'âge de seize ans, l'aînée n'étant prise qu'à vingt neuf ans, en 1906. C'est peu pour vouloir faire de la myasthénie une maladie familiale.

Un certain nombre de *malformations congénitales* viennent parfois témoigner de tares héréditaires ; Oppenheim insiste beaucoup sur ces malformations et leur fait jouer un rôle pathogénique. Il a lui-même constaté la micrognathie, la bifidité de la luette, la polydactylie dans trois cas, le dédoublement du gros orteil droit.

L'infantilisme sexuel a été noté par Curschmann et Hedinger. Une des malades de Levi présentait une membrane interdigitale bien développée entre le second et le troisième doigt du pied droit; une autre avait une myopie et un défaut d'acuité visuelle existant depuis la naissance et qu'on pouvait également constater avec les mêmes caractères chez sa mère et une de ses sœurs. Je n'ai pour ma part observé chez mes malades aucune anomalie de développement.

L'hérédité névropathique, ou plutôt le tempérament névropathique, peut encore être précisée chez certains myasthéniques par la coexistence de quelque maladie nerveuse bien caractérisée. J'ai déjà insisté au point de vue clinique sur la fréquence de l'association de la myasthénie avec l'hystérie, la neurasthénie, la maladie de Basedow. Levi, chez ses neuf malades, trouve trois fois l'hystérie et deux fois la neurasthénie concomitantes. Je pourrais multiplier les exemples. Parfois, ce sont des maladies organiques du système nerveux, qui existent en même temps que la myasthénie, le tabes (Charpentier), la polynévrite (cas de Mme P...).

Dans des cas assez nombreux, la myasthénie paraît en rapport avec une infection ou une intoxication, mais, dans la grande majorité des observations publiées, il est bien difficile d'affirmer qu'il y ait un lien bien étroit entre la maladie infectieuse ou toxique et la myasthénie elle-même. Pourtant, dans deux des cas que j'ai relatés ici, il paraît y avoir une certaine relation de causalité; chez L..., c'est immédiatement après une récidive de blennorragie que sont apparus les premiers phénomènes myasthéniques ; chez Mme P..., qui eut plusieurs angines assez sérieuses, une recrudescence des phénomènes myasthéniques s'observait après chacune d'elles. Dans ces deux cas, particulièrement dans le second, il y a un lien entre la maladie infectieuse et la myasthénie. Mais la première agit-elle comme simple cause occasionnelle ou bien joue-t-elle un rôle plus important? C'est une question que je discuterai quand j'étudierai la pathogénie de la myasthénie.

Quoi qu'il en soit, on note assez fréquemment des *maladies infectieuses* à l'origine de la myasthénie, la tuberculose pulmonaire (Widal et Marinesco,

E. Levi, etc.), diverses affections du poumon, congestion (Long et Wiki), bronchite (Brissaud). La fièvre typhoïde est signalée assez souvent (Pincles, Prandi), la grippe plus fréquemment (Remak, Kalischer). Citons encore les angines à répétition (Eulenburg), la syphilis, la blennorragie, l'érysipèle Murri), la scarlatine (Campbell).

Les *auto-intoxications* ont été signalées comme jouant parfois un rôle et on a incriminé les affections hépatiques (Mohr, Kauffmann), les affections rénales, tuberculose, néphrite parenchymateuse ou interstitielle (Oulmont et Baudouin), les intoxications gastro-intestinales (Ventra, Feinberg, Rostoski). On a cité encore le diabète, la goutte et surtout la chloroanémie (Goldflam, Berger, etc)

Certaines *intoxications* s'accompagnent avec une grande fréquence de phénomènes d'apparence myasthénique et la relation de cause à effet n'est pas douteuse, ainsi le botulisme (Préobrajenski, Wildbrand et Sänger), l'empoisonnement par les sels de baryum (Fajerstajn), mais, ce sont là des cas que beaucoup d'auteurs (Oppenheim) ne considèrent pas comme des myasthénies légitimes, mais comme des pseudo-myasthénies; j'ai déjà étudié ces pseudo-myasthénies avec les formes anormales de la myasthénie.

Aux cas succédant à des auto-intoxications, on peut rattacher à l'exemple de Leclerc et Sarvonat, ceux où la myasthénie paraît avoir évolué sous la dépendance plus ou moins immédiate de la vie génitale de la femme; la grossesse et la puerpéralité en particulier, s'accompagnent de phénomènes toxiques. Certaines malades ont des rechutes après chaque menstruation ; chez d'autres, la maladie est apparue dans le cours d'une grossesse ou d'un allaitement ; chez quelques-unes, chaque grossesse est suivie d'une récidive; il est des cas où l'influence de la grossesse et de la puerpéralité est vraiment indéniable.

On peut faire également une place dans cette catégorie aux cas où l'on observe une maladie des glandes vasculaires sanguines. A part la coïncidence avec la maladie de Basedow, dont j'ai parlé plus haut, ces cas sont encore assez rares à l'heure actuelle, mais il faut les rechercher avec soin, car ils pourront contribuer à éclairer la pathogénie de la myasthénie. Il n'y a guère que des maladies du *thymus* qui aient été signalées, le plus souvent des tumeurs amenant le tableau clinique des tumeurs du médiastin (Oppenheim, Laquer et Weigert, R. Russell, Hun, Blumer et Streeter, etc.). J'ai insisté sur l'importance des signes surrénaux dans la myasthénie : on n'a pas noté jusqu'ici la coexistence de la myasthénie légitime avec une affection surrénale, la maladie d'Addison, par exemple. On ne l'a pas signalée avec les syndromes hypophysaires, parathyroïdiens, etc., cependant, Chvostek parle des rapports de coïncidence qui existeraient entre la myasthénie, la maladie de Basedow et la tétanie.

Parmi les affections autotoxiques, on peut faire une place aux néoplasmes, myélomes du squelette costal (Senator), kystes de l'ovaire (Dreschfeld); dans les cas de ce genre, d'ailleurs, ce sont, en réalité, des glandes internes qui sont touchées et c'est peut-être la viciation de la glande qui joue un rôle plutôt que le néoplasme lui-même par ses toxines hypothétiques.

Il est une série de causes dont nous nous expliquons assez mal l'action, mais qui paraissent jouer un rôle assez important dans le développement de la myasthénie, bien que, en général, on les considère comme assez banales, c'est le surmenage, l'exposition au froid, le traumatisme physique et surtout psychique (émotions).

Il est impossible de ne pas être frappé de la fréquence du *surmenage* dans la myasthénie, soit surmenage intellectuel, Oppenheim qui a insisté sur ce fait a relevé la fréquence relative de la maladie chez les instituteurs; soit surmenage physique, Leclerc et Sarvonat ont montré que les domestiques et les ouvrières de l'aiguille fournissent plus du quart des cas d'asthénie bulbo-spinale. « Quand on songe, disent ces auteurs, à la vie que mènent ces femmes, surtout dans les grandes villes, on ne peut s'empêcher de mettre cette prédilection sur le compte du surmenage. » Levi insiste également sur le rôle important joué par le surmenage, trois des neuf malades dont il rapporte l'observation étaient des surmenés. Moi-même, j'ai très fréquemment retrouvé cette cause chez mes malades : le surmenage intellectuel chez S..., qui, ayant peu de mémoire, préparait avec beaucoup de peine ses examens de droit lorsqu'il fut atteint de paralysies oculaires, le surmenage physique plus souvent soit habituel, durant depuis de longues années, comme chez G..., fondeur, qui soulève de très gros poids, et chez Mlle C..., crémière, qui reste debout quatorze et seize heures par jour, soit accidentel chez L..., le sergent fourrier, qui se fatigue à préparer une inspection générale, étant, d'ailleurs, sous le coup d'une maladie infectieuse (blennorragie). Le rôle du surmenage dans la myasthénie, au moins comme cause occasionnelle, me semble donc indéniable.

J'en dirai autant, quoiqu'à un moindre degré du rôle du froid et surtout du *froid humide*; chez un grand nombre de malades, on observe des rechutes soit au moment de la saison froide, soit à l'occasion d'un refroidissement; cette influence était très sensible chez mes malades, Mme P... et Mlle C... C'est après avoir trempé ses mains dans de l'eau très froide que Mlle C... ressentit, au bout de quelques minutes, un engourdissement des mains qui dura plus de trois heures et à la suite duquel il lui fut, désormais, impossible de travailler. Chez Mme P... j'ai noté deux ans de suite des rémissions l'été et des recrudescences pendant l'hiver. Alors qu'elle était dans mon service, son état s'améliora notablement durant tout le cours de l'été 1907, une aggravation assez rapide survint dès la deuxième quinzaine de septembre avec le retour du

froid, sans cause appréciable, et la malade succomba à la fin d'octobre. Rostoski note également que la myasthénie a débuté chez son malade après un grand refroidissement.

L'influence du *traumatisme* a été signalée dans certains cas, plus particulièrement celle des traumas psychiques, des *émotions violentes* sur laquelle Levi a attiré l'attention et qu'il a retrouvées dans quatre de ses neuf cas à l'origine de la maladie. Je crois qu'il a été un peu servi par les circonstances ; le rôle des émotions, que je suis loin de nier, me paraît plus limité, je n'ai retrouvé leur influence dans aucun des cas que je publie ici.

Enfin, il existe des cas nombreux dans lesquels la recherche étiologique est complètement négative ; mes deux premières observations rentrent dans cette catégorie ; B... avait bien eu une fièvre typhoïde à trois ou quatre ans et la scarlatine à dix ans, mais c'est dix ans après cette dernière maladie que débuta l'affection ; A..., qui n'avait jamais eu de maladie infectieuse notable, était, il est vrai, un peu éthylique, mais il avait cessé tout excès plus de deux ans avant l'apparition du premier symptôme myasthénique. Les cas de cet ordre sont bien d'étiologie inconnue.

D'ailleurs, la *diversité* des notions étiologiques que j'ai mise en lumière suffit à elle seule pour montrer qu'il ne faut pas accorder à chacune d'elles, en particulier, une bien grande valeur ; parmi toutes celles que je viens d'énumérer, je soulignerai comme causes occasionnelles l'influence du surmenage et accessoirement celles du froid et des émotions et comme causes prédisposantes celle de quelques tares névropathiques et de quelques intoxications.

Mais le *primum movens* de la maladie nous échappe et la myasthénie est encore jusqu'ici une affection cryptogénique.

CHAPITRE VII

Anatomie pathologique

SOMMAIRE

On a pu considérer la myasthénie comme une maladie sans lésions ; cette opinion n'est plus soutenable aujourd'hui.

Variété des lésions décrites ; trois ordres de lésions: du système nerveux, des muscles, des viscères ou plutôt des glandes vasculaires sanguines.

I. *Lésions du système nerveux.* — Bulbe et protubérance: lésions cellulaires légères ; lésions vasculaires : petites hémorragies. Ce sont des lésions insignifiantes ou agoniques, c'est-à-dire sans valeur; il en est de même des quelques lésions décrites au niveau de l'écorce, des noyaux gris centraux, des racines.

D'ailleurs, on n'a trouvé aucune lésion nerveuse dans de nombreuses observations, particulièrement des observations récentes avec toutes les techniques modernes.

II. *Lésions musculaires.* — Depuis les travaux de Laquer et Weigert l'attention a été attirée vers les muscles et les glandes vasculaires sanguines.

Les lésions musculaires paraissent à peu près constantes, du moins d'après les examens récents.

On a décrit : des métastases néoplasiques (Laquer et Weigert, Goldflam, Mandlebaum et Celler, etc.); des foyers intramusculaires de cellules, d'origine inflammatoire ou non (Knoblauch, Frugoni, Boudon, Csiky, etc.); des lésions de la fibre musculaire, soit secondaires aux foyers intramusculaires, soit primitives, dans ce dernier cas, il s'agit soit d'atrophie ou d'hypertrophie de la fibre musculaire, avec prolifération des noyaux, soit plus fréquemment d'infiltration graisseuse (Marburg, Marinesco, cas personnel).

Valeur de ces lésions musculaires. — Elles peuvent se ramener à deux ordres de lésions, l'*infiltration graisseuse* qui paraît la plus constante et les *amas cellulaires intramusculaires* ; ce qu'on a décrit comme métastases et comme foyers inflammatoires paraît se ramener dans la plupart des cas à cette infiltration cellulaire intramusculaire.

Ces lésions sont assez légères et nullement spécifiques, mais, sauf de très rares exceptions (Booth) on les a toujours retrouvées dans les derniers cas publiés, soit isolées, soit associées.

III. *Lésions des viscères*, en particulier des *glandes vasculaires sanguines.* — Leur connaissance est à peine ébauchée à l'heure actuelle.

On s'est surtout occupé du *thymus*, trouvé souvent modifié, parfois hypertrophié, parfois simplement persistant. On a trouvé, dans certains cas, des modifications de la *thyroïde*, des *capsules surrénales*, de *l'hypophyse*, plus rarement de l'*appareil hémopoiétique* (cependant constatations intéressantes de Sitsen) et des *parathyroïdes*.

Les gros viscères, foie, glandes génitales, reins, etc., semblent rarement atteints.

Valeur des lésions glandulaires. — Chacune des diverses glandes vasculaires sanguines a été trouvée modifiée dans la myasthénie et ordinairement plusieurs à la fois. Mais, prise en particulier, chacune d'entre elles a été trouvée plus souvent normale que pathologique. L'insuffisance des recherches explique partiellement ces contradictions.

En conclusion, dans la myasthénie, il ne paraît pas y avoir de modifications du système nerveux central ou périphérique; il existe des lésions constantes des muscles, infiltration graisseuse ou amas lymphoïdes intramusculaires, mais ces lésions sont disséminées, discrètes et nullement spécifiques; plusieurs glandes vasculaires sanguines paraissent modifiées, mais les glandes modifiées sont variables et, pour chacune d'entre elles, il peut s'agir d'hyper, d'hypo ou de dysfonctionnement.

Les lésions qu'on a décrites comme substratum anatomique de la myasthénie bulbospinale sont un peu déconcertantes par leur variété et, d'autre part, fréquemment les examens anatomiques les plus consciencieux n'ont révélé que des lésions sans aucune importance, si bien que dans sa monographie parue en 1901, Oppenheim pouvait écrire avec juste raison que la paralysie myasthénique était une maladie sans substratum anatomique.

Il ne serait plus possible de soutenir cette opinion à l'heure actuelle; nous ne connaissons pas bien encore les lésions de la myasthénie, mais nous les entrevoyons et en tout cas nous sommes bien convaincus qu'il en existe. D'ailleurs, comme le faisait très justement remarquer mon élève Guillain, dans son article du traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud, sur la paralysie bulbaire asthénique paru en 1904, il est difficile de croire à priori qu'une affection qui, dans bien des cas, se termine par la mort, soit une affection sans lésions.

Ces lésions de la myasthénie, si on ne les trouvait pas, c'est un peu parce qu'on ne les cherchait pas où elles pouvaient être, on s'obstinait à vouloir les trouver dans le système nerveux, alors qu'elles existent, au contraire, très probablement au niveau des glandes vasculaires sanguines; de plus, dans certains organes où il en existe, dans les muscles, on ne les recherchait pas toujours avec des techniques appropriées. Aussi, n'y a-t-il guère que sur les autopsies très récentes que l'on puisse vraiment faire fond, au moins en ce qui concerne les lésions glandulaires et musculaires. On ne saurait donc, à l'heure actuelle, lorsqu'on a à pratiquer l'autopsie d'un myasthénique, se livrer à un examen anatomique trop complet; non seulement le système nerveux central et périphérique, mais tous les viscères et particulièrement toutes les glandes à sécrétion interne doivent faire l'objet d'un examen histologique minutieux. C'est seulement lorsque de nombreux examens faits dans ces conditions auront été publiés, que nous aurons en main des documents nous permettant de constituer définitivement l'anatomie pathologique de la myasthénie.

Je vais étudier comment se présente, à l'heure actuelle, cette question et passer successivement en revue les constatations qu'on a faites au niveau du système nerveux, des muscles et des glandes internes; je verrai ensuite quelle valeur respective il convient d'accorder aux diverses lésions constatées.

Lésions du système nerveux. — Lorsqu'il décrivit la paralysie bulbaire asthénique, Erb supposait qu'étant donnés les troubles moteurs qui la caractérisent, il s'agissait d'une poliencéphalite chronique à la fois supérieure et inférieure, et, de fait, dans un certain nombre de cas, on a décrit des *lésions du bulbe et de la protubérance*, soit des lésions cellulaires se rapprochant de celles de la poliencéphalite, soit des lésions à prédominance vasculaire.

Les lésions cellulaires sont, en général, fort légères, lésions de chromatolyse visibles par la méthode de Nissl (Widal et Marinesco, Murri, Guthrie, Leclerc et Sarvonat, etc.), corps granuleux dans les noyaux moteurs (Liefman); je crois, avec Oppenheim, qu'il est bien difficile d'accorder à ces lésions une grande valeur, alors qu'on les trouve chez des individus parfois atteints en même temps d'une autre affection et morts au milieu de phénomènes asphyxiques.

Dans certains cas (Kalischer), les lésions étaient beaucoup plus considérables et très voisines de celles que l'on observe dans la poliencéphalite classique, mais il s'agit là de cas douteux, où l'évolution, les caractères cliniques s'éloignent de la myasthénie typique.

Les lésions vasculaires bulbo-protubérantielles sont des plus variables; on observe surtout des foyers hémorragiques, habituellement d'apparence récente et disséminés un peu partout (Hoppe, Senator, Fajerstajn), quelquefois localisés au voisinage de l'aqueduc de Sylvius et du noyau du pneumogastrique (Charcot et Marinesco), accompagnés dans certains cas de congestion des méninges (Cohn, de Downarowicz) ou d'hydrocéphalie (Senator). Dans le cas que j'ai publié avec mon élève Alquier (observation I de ce travail), il existait, surtout, il est vrai, au niveau des corps optostriés et de la capsule interne, mais aussi dans la protubérance et le bulbe, de petits foyers multiples, les uns ayant l'apparence de foyers hémorragiques récents ou de lacunes périvasculaires, d'autres constitués par des cavités plus régulières, en partie comblées par une trame névroglique plus ou moins dense et paraissant plus anciens que les précédents. Il y avait, en outre, des lésions cellulaires : atrophie, chromatolyse sans pigmentation, figures de neurophagie, surtout dans le noyau ambigu et le noyau de la XIIe paire; enfin, il existait une méningite légère, très minime il est vrai, au niveau de la base du crâne, mais plus intense au niveau des méninges rachidiennes où il y avait un peu d'épaississement et de sclérose des méninges molles et, en certains points, quelques adhérences entre la dure-mère et les méninges molles au niveau des

cordons postérieurs. Je n'ai jamais attaché très grande importance à ces lésions du système nerveux, contrairement à ce que semble croire Marinesco[1]. « Dans ce cas, disais-je[2], il y a simultanément des lésions cellulaires et des lésions vasculaires (lacunes, hémorragies). Au premier abord, on serait tenté de rapprocher ces lésions de celles observées dans la poliencéphalite hémorragique de Wernicke et d'attribuer l'asthénie et l'épuisement à une sorte de claudication intermittente des centres nerveux causée par l'insuffisance de la circulation résultant des lésions vasculaires, mais outre que la plupart des foyers lacunaires ou hémorragiques semblent récents, ces lésions sont d'une banalité qui leur enlève toute valeur. Il convient de remarquer que les lésions vasculaires sont minimes dans la moelle malgré la parésie permanente des membres ; quant aux lésions cellulaires, leur topographie ne répond ni à une systématisation nucléaire, ni à un territoire vasculaire. »

Je n'attache donc à ces lésions aucune valeur comme cause de la myasthénie, et je partage l'opinion d'Israël et d'Oppenheim qui considèrent ces manifestations hémorragiques comme des accidents habituellement agoniques.

On a décrit également, mais moins fréquemment, des lésions siégeant en d'autres régions du système nerveux central, au niveau de l'*écorce* et des *noyaux gris centraux*, au niveau de la *moelle*, quelquefois même au niveau des *racines*. Dejerine et Thomas ont publié un cas où les noyaux des nerfs craniens étant sains, il y avait des altérations limitées de l'écorce cérébrale et de l'atrophie des fibres pyramidales dans leur trajet bulboprotubérantiel ; ils rapprochent ces altérations de celles que l'on observe dans les paralysies pseudobulbaires. Je rappelle que dans mon cas publié avec Alquier, les corps optostriés, la capsule interne, le locus niger de Sœmmering présentaient de nombreux foyers. Dans une observation de Long et Wiki, la moelle montrait un peu de congestion et d'endartérite avec quelques foyers de sclérose névroglique ancienne prédominant dans le cordon latéral gauche, surtout dans la région cervicale ; en outre, dans la moelle cervicale, les cellules de la corne antérieure gauche étaient aplaties et effilées. Dans le bulbe, on retrouvait le foyer de sclérose cervicale, mais les cellules nucléaires étaient normales, sauf quelques cellules en voie de chromatolyse vers le noyau de l'hypoglosse. Osann note, dans son cas, qu'au niveau du tronc cérébral les vaisseaux sont très congestionnés, avec, à l'entour, de petites hémorragies récentes et quelques très légères dégénérescences, mais il insiste lui-même sur le peu de valeur et la banalité de ces constatations.

1. Marinesco. *Semaine médicale*, 1908, p. 421, 3e colonne.
2. Raymond et Alquier. *Arch. de médec. expériment.*, juillet 1905.

Quelques auteurs ont même constaté des *lésions radiculaires* : Mayer a trouvé les racines de l'hypoglosse et des nerfs spinaux très altérées dans leur trajet intramédullaire, tandis que les cellules motrices correspondantes étaient saines, quelques-unes d'entre elles étant vacuolisées. Fajerstajn a, dans un cas, observé par la méthode de Marchi la fragmentation de la myéline dans les filets des VIe et XIIe paires et à moindre degré dans ceux de la IIIe paire.

On n'a guère trouvé de lésions du côté des *nerfs périphériques*, soit dans les troncs nerveux d'une certaine dimension, soit dans les fins rameaux se distribuant aux muscles spécialement atteints par le processus myasthénique; cependant, Steinert a décrit des phénomènes de prolifération au niveau des plus fines terminaisons nerveuses intramusculaires; il y aurait peut-être là une étude à reprendre. Je rappelle que dans mon cas avec Alquier les nerfs étaient absolument normaux, sauf quelques légères granulations visibles au Marchi, auxquelles il n'y a à attacher aucune importance.

J'en aurai fini avec le bilan des constatations faites du côté du système nerveux quand j'aurai rappelé les *malformations congénitales* observées par certains auteurs, malformations auxquelles Oppenheim attache une grande valeur, les considérant comme l'indice d'une fragilité anormale des centres nerveux; c'est ainsi que cet auteur a observé l'élargissement de l'aqueduc de Sylvius et son dédoublement par une cloison longitudinale; Senator, le dédoublement du canal épendymaire uni à une disposition hétérotopique de la substance grise médullaire; dans un cas de Burr et Mac Carthy, la moelle présentait entre la troisième et la cinquième racine lombaire une fissure dorsale complète, vestige d'un développement entravé; Eisenlohr a rencontré un assez grand nombre de fibres grêles dans les racines de l'hypoglosse et d'autres nerfs craniens moteurs.

Ces faits ne manquent pas d'intérêt, mais leur nombre est trop restreint pour qu'on y puisse attacher une très grande importance.

En face de ces lésions disparates trouvées au niveau du système nerveux central ou périphérique, la liste serait trop longue des observations où l'examen le plus minutieux n'a rien montré de pathologique de ce côté (Oppenheim, von Strümpell, Charcot et Marinesco, Eisenlohr, Jolly, Giese et Schultze, etc.), paraissant justifier cette ancienne opinion d'Oppenheim qu'il s'agit d'une maladie sans lésions, du moins sans lésions du système nerveux. J'ajoute que les examens anatomiques les plus récents ont confirmé cette intégrité du système nerveux central dans la myasthénie (Guthrie, Hödlmoser, Hunter, Sitsen, Kétly, Marinesco, etc.).

Lésions musculaires. — Les travaux de Laquer et Weigert ont orienté dans un tout autre sens les recherches anatomo-pathologiques au sujet de la myasthénie. A l'autopsie d'un malade atteint de cette affection, ils ont constaté

une tumeur de la région thyroïdienne qui offrait la structure du thymus, tumeur maligne, étant donné l'envahissement des vaisseaux par ses éléments. Alors que le système nerveux central était intact, les muscles, par contre, étaient le siège de lésions d'une allure spéciale : dans le périmysium interne et externe et même entre les fibres musculaires, on observait des amas de cellules identiques à celles de la tumeur, mais où les corpuscules de Hassal faisaient défaut, manifestations probables, du moins d'après l'opinion de Laquer et Weigert, de métastases parties de la tumeur du thymus.

L'attention se trouvait donc attirée à la fois sur le thymus et sur les muscles : on pouvait faire deux ordres d'hypothèses : ou bien penser que l'altération du thymus pouvait agir par elle-même, ce qui conduisait à rechercher les altérations thymiques et, par analogie, celles des diverses glandes vasculaires sanguines, ou bien supposer plutôt que la néoplasie thymique avait agi par l'intermédiaire des foyers secondaires intramusculaires et que c'étaient des lésions musculaires, soit secondaires (mais non forcément alors d'origine thymique), soit même primitives, qui étaient le véritable substratum anatomique de la myasthénie.

Ces deux voies ouvertes par Laquer et Weigert ont toutes deux mené à des résultats fort intéressants pour n'être pas absolument ceux que prévoyaient ces deux auteurs.

J'étudierai d'abord les *altérations musculaires* que l'on a rencontrées. Celles-ci paraissent se retrouver d'une façon à peu près constante depuis que l'attention a été attirée sur elles et qu'on les recherche avec une technique appropriée.

Dans une première série de cas, on a fait des constatations analogues à celles de Laquer et Weigert, c'est-à-dire décrit au niveau des muscles des métastases néoplasiques ; c'est ainsi que Hun, Bloomer et Streeter, chez un homme de trente-deux ans, dont la maladie avait évolué en deux ans, ont trouvé un lymphosarcome du thymus avec des îlots de cellules lymphoïdes dans les muscles ; Goldflam, dans un lymphosarcome du médiastin, également des amas de cellules lymphoïdes dans les muscles, Mandlebaum et Celler, dans un cas de lymphangio-endothéliome du thymus, des infiltrations cellulaires très abondantes de lymphocytes entre les fibres musculaires : Link, à l'autopsie d'un myasthénique, a constaté des amas lymphoïdes intra-musculaires analogues à ceux observés par Laquer et Weigert, mais avec simple persistance du thymus sans dégénérescence de cet organe.

Les examens de ces dernières années ont conduit à des constatations un peu différentes. Beaucoup d'ailleurs ont été faites sur des muscles examinés par biopsie pratiquée du vivant du malade ; cette biopsie n'offre aucun danger lorsqu'elle est pratiquée avec une asepsie suffisante.

On a trouvé dans les muscles malades, d'une part, des foyers d'infiltration cellulaire, et, d'autre part, des lésions de la fibre musculaire elle-même.

Ces foyers intra-musculaires ont été constatés par Boldt qui, à l'autopsie d'un homme de trente ans, mort de myasthénie, observa des amas cellulaires dans le périmysium interne et entre les fibres musculaires isolées, lésions qu'il explique par l'hypothèse d'un poison circulant dans les voies lymphatiques. Knoblauch, sur un fragment de deltoïde pris par biopsie, remarqua une accumulation de petits mononucléaires autour des fibres musculaires, surtout dans le périmysium interne et autour des vaisseaux. Parfois, à côté des foyers de cellules, on observe en même temps des lésions de la fibre musculaire elle-même; ainsi, dans le cas de Steinert, ces lésions existaient à côté d'une infiltration de cellules lymphoïdes et épithéliales dans le tissu intra-musculaire; Frugoni a rencontré dans son cas des foyers cellulaires plus ou moins nombreux, foyers intra-musculaires composés de lymphocytes et de plasmazellen, irréguliers dans leur ordonnance, leur forme et leur grosseur; ces foyers étaient particulièrement localisés autour des vaisseaux, les fibres musculaires situées au voisinage des foyers étaient en partie atrophiées et dégénérées. Tout récemment, Laignel-Lavastine et Boudon ont rencontré dans un cas, au niveau des muscles, des foyers d'infiltration cellulaire dans les espaces conjonctifs et entre les fibres musculaires « constitués par des cellules conjonctives, des lymphocytes, des mastzellen[1]. »

Csiky a retrouvé des lésions analogues; il a eu l'obligeance d'apporter ses préparations dans mon laboratoire, où mon collaborateur Lhermitte a pu les examiner ; outre un certain amincissement des fibres musculaires avec augmentation des noyaux, on observe au niveau du périmysium interne, de petites cellules rondes, de la grosseur des lymphocytes, à noyau riche en chromatine, occupant presque toute la cellule. Ces cellules, tantôt forment des rangées dans le périmysium interne, tantôt des amas plus ou moins gros qui écartent les fibres musculaires et, lorsque l'amas cellulaire est assez volumineux, peuvent même les désorganiser. Ces nids cellulaires sont centrés par un ou plusieurs capillaires gorgés de sang; l'espace lymphatique périvasculaire est également rempli des mêmes cellules. Parfois, on distingue quelques cellules plus grosses, rappelant les cellules épithélioïdes et les fibroblastes. Il n'y a pas de polynucléaires. Il existe, par places, un certain épaississement du tissu conjonctif.

Il semble bien que ces foyers cellulaires puissent être rapprochés des prétendues métastases néoplasiques de Laquer et Weigert, etc., qui ne seraient

1. Boudon. *Th. de Paris*, 1907, p. 68.

que des lésions du même ordre sans rapport direct avec les tumeurs qu'elles accompagnaient[1].

Mais les lésions les plus intéressantes sont naturellement celles de la *fibre musculaire* elle-même; assez souvent en rapport avec des foyers inflammatoires (Steinert, Frugoni, Csiky), elles sont fréquemment parfaitement autonomes et indépendantes.

Dans le cas que j'ai publié avec mon élève Alquier, j'avais déjà constaté quelques lésions musculaires, surtout d'ordre dégénératif; dans le biceps, sur des coupes transversales, beaucoup de faisceaux étaient arrondis, leur centre clair, la substance contractile y étant remplacée par du protoplasma non différencié. Mais, par contre, les muscles de la langue et des cordes vocales par lesquels avait débuté l'asthénie, ne présentaient aucune altération; aussi n'avais-je peut-être pas accordé à cette constatation toute l'attention qu'elle méritait; de plus, la technique employée n'avait pas permis certaines colorations électives (Scharlach, Soudan, etc.).

Les lésions qu'on a décrites du côté de la fibre musculaire sont de deux ordres, des lésions d'atrophie ou d'hypertrophie, et des lésions de dégénérescence et d'infiltration graisseuse.

Déjà, à l'œil nu, Knoblauch a attiré l'attention sur une constatation qu'il lui a été donné de faire dans deux biopsies, la prédominance dans les muscles des fibres pâles sur les fibres rouges, fait qu'a confirmé Marinesco.

Au point de vue microscopique, Marburg, dans deux biopsies du muscle jambier antérieur, a observé des granulations graisseuses très fines rangées en série dans l'intérieur d'un grand nombre de fibres; mais entre les fibres dégénérées, il y avait un grand nombre de fibres absolument normales, et d'autres présentant une infiltration partielle, tandis que le reste de leur trajet paraissait normal.

Borgherini, en pratiquant la biopsie dans trois cas de myasthénie, trouve la striation bien conservée, les fibres à peu près normales, mais les noyaux proliférés; de plus, un certain nombre de fibres présentaient l'état désigné sous le nom de régression plasmodiale.

Marinesco, dans un récent article de la *Semaine médicale*, a étudié très soigneusement l'état des muscles d'une de ses malades morte de myasthénie; je lui emprunte, en la résumant, la description qu'il en donne. Les lésions se traduisent en première ligne par l'*infiltration graisseuse* des fibres musculaires; pour la déceler, il convient d'employer la technique suivante : fixation au formol, section au microtome à congélation, coloration au Scharlach-hématoxyline ou au Soudan III. Cette infiltration graisseuse offre tous les degrés,

1. Csiky, *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1909, vol. XXXVII, fasc. 3-4, p. 190.

depuis l'infiltration fine et discrète, jusqu'à l'envahissement complet de la fibre accompagné de lésions du myoplasma et de disparition de la striation transversale. Les granulations de graisse, quand l'infiltration est considérable, peuvent se présenter sous forme de gouttelettes, de gouttes, ou même de boules. Les fibres infiltrées tranchent par leur aspect spécial dû à leur coloration au rouge orange par le Scharlach ; parfois, on trouve des fibres colorées en jaune orange dans lesquelles on ne constate pas de granulations de graisse ; il s'agit probablement d'infiltration de graisse soluble. Marinesco insiste, après Marburg, sur la répartition de cette infiltration : les fibres infiltrées sont disséminées parmi les fibres intactes, et même dans les muscles où l'infiltration est considérable, il n'y a pas plus de deux ou trois fibres infiltrées placées l'une à côté de l'autre.

D'autre part, l'infiltration peut se faire sur une ou plusieurs parties de la fibre, en laissant les zones intermédiaires intactes. Au point de vue topographique, on peut observer trois dispositions : ou bien des granulations très fines se déposent au niveau du disque épais, tandis que le disque mince reste plus ou moins libre, ou bien l'infiltration est diffuse et, dans ce cas, la striation transversale comme la striation longitudinale sont effacées, ou bien enfin la graisse se trouve sous forme de gouttelettes en séries linéaires.

L'infiltration graisseuse discrète ne paraît pas désorganiser la structure de la substance contractile; quand l'infiltration est abondante et disséminée dans toute l'épaisseur de la fibre, la fibre devenue homogène est remplie de granulations, la substance contractile semble détruite aux niveaux où la fibre est très altérée ; on voit pénétrer parfois les noyaux du sarcolemme qui se divisent, deviennent très nombreux; on les retrouve aussi bien à la périphérie que répandus sur toute la fibre. Il paraît y avoir une relation étroite entre l'altération du protoplasma et la multiplication des noyaux du sarcolemme.

De plus, il existe de l'infiltration périvasculaire, mais jamais Marinesco ne l'a trouvée aussi accusée que dans différentes formes de myosite par exemple; elle est peu marquée, même dans les muscles où l'infiltration graisseuse est arrivée au maximum.

Dans un premier cas de myasthénie non mortelle, Marinesco avait, par biopsie, constaté également des lésions musculaires : d'abord, à l'œil nu, un assez grand nombre de fibres musculaires pâles; microscopiquement, l'inégalité de volume des fibres musculaires, la formation d'amas de noyaux à certains niveaux de ces fibres. La striation était presque toujours normale; il y avait parfois tendance manifeste à la dissociation longitudinale. Marinesco ne parle pas, dans ce cas, d'infiltration graisseuse ; il est probable que la technique employée a empêché de la rechercher.

Depuis la publication de ces intéressantes constatations de Marinesco, j'ai fait pratiquer une biopsie sur la seule myasthénique encore dans mon service, Mme D..., par mes élèves Lejonne et Lhermitte. Le deltoïde droit fut choisi ; les fibres musculaires étaient un peu pâles, mais surtout jaunâtres et se distinguaient mal du tissu cellulo-graisseux environnant qui était assez abondant.

Un fragment fut fixé vingt-quatre heures au formol, coupé à la congélation et coloré soit au Scharlach, soit au Soudan III, soit à ces deux colorations associées à l'hématoxyline. Voici les constatations faites par mes deux élèves : il existe tout d'abord une infiltration graisseuse entre les fibres musculaires ; les fibres elles-mêmes apparaissent parfois diminuées de nombre, on a la sensation qu'un assez grand nombre de fibres ont disparu ; on ne trouve pas de fibrose nette, le diamètre des fibres est très irrégulier, il ne paraît pas y avoir d'hypertrophie mais beaucoup de fibres sont certainement diminuées de volume ; les stries transversales et longitudinales sont conservées ; on observe une certaine prolifération des noyaux du sarcolemme. Sur certaines fibres, on constate des granulations fines colorées en rouge foncé, rangées en séries linéaires, occupant les disques épais de la fibre musculaire ; ces granulations sont très nombreuses, mais isolées, séparées les unes des autres par un intervalle au moins égal à la grosseur de la granulation ; elles sont de forme assez régulièrement arrondie. Elles disparaissent au bout de vingt-quatre à trente-six heures après montage des préparations dans la glycérine. Au point de vue de leur répartition, on trouve ces granulations sur quatre ou cinq fibres voisines, puis il faut parcourir quinze à vingt fibres normales avant de retrouver de nouveau quelques fibres malades. Une fibre malade suivie dans sa longueur ne présente en général de granulations qu'en un ou plusieurs points assez limités, entre lesquels se trouvent des intervalles plus grands où la fibre semble absolument saine. On ne trouve pas de foyer intramusculaire de cellules lymphatiques.

Sur un autre fragment du même muscle ayant séjourné quarante-huit heures dans le liquide de Marchi, on retrouvait bien l'infiltration graisseuse déjà signalée entre les fibres musculaires, mais les granulations graisseuses si spéciales de la fibre musculaire avaient disparu et celle-ci était uniformément colorée en gris.

Ces recherches aboutissent donc à des constatations analogues à celles de Marburg et Marinesco, et mettent en évidence l'importance de l'infiltration graisseuse observée à l'intérieur de la fibre musculaire. Le fait que le séjour au Marchi ne permet pas de constater cette infiltration explique qu'elle ait pu échapper dans certains cas. Laiguel-Lavastine et Boudon ont rencontré cette infiltration graisseuse de la fibre musculaire, mais elle était assez discrète dans leur cas.

Il serait encore prématuré de donner une vue d'ensemble des lésions musculaires de la myasthénie : celles qu'on rencontre avec le plus de constance sont de deux ordres. D'abord une *infiltration graisseuse de la fibre musculaire*, infiltration qui peut être *légère* et ne pas s'accompagner de grosses lésions de la fibre musculaire elle-même, mais seulement d'un peu d'atrophie et de multiplication discrète des noyaux du sarcolemme ou bien au contraire *considérable* dans les cas graves; il y a alors destruction de la substance contractile et prolifération abondante des noyaux. D'ailleurs, comme le fait remarquer à juste titre Marinesco, cette infiltration graisseuse n'est nullement une lésion spécifique; traduisant simplement un trouble plus ou moins sérieux dans la nutrition et le fonctionnement de la fibre musculaire, elle peut apparaître dans les conditions pathologiques les plus diverses et n'appartient pas en propre à la myasthénie.

Puis des *foyers intramusculaires de cellules*, ordinairement des cellules rondes ayant l'apparence de cellules lymphatiques, parfois des cellules conjonctives et des mastzellen; ces cellules forment des rangées dans le périmysium interne ou des amas plus ou moins gros qui peuvent désorganiser les fibres musculaires (Knoblauch, Frugoni, etc.); il ne semble pas s'agir de foyers inflammatoires. Les métastases néoplasiques décrites par les auteurs semblent bien n'être que des amas de cellules lymphatiques (Boudon, Csiky).

Ces lésions sont presque toujours discrètes et disséminées; elles peuvent manquer sur un grand nombre de muscles ayant présenté à un haut degré pendant la vie le caractère de fatigabilité.

Enfin, il est encore une série de lésions musculaires qu'on a décrites dans la myasthénie, mais toujours dans des cas quelque peu anormaux, je veux dire dans des cas accompagnés d'atrophies musculaires; ce sont, soit des lésions d'atrophie simple (Goldflam, etc.), avec prolifération des noyaux du sarcolemme, soit exceptionnellement l'hypertrophie. La lipomatose interstitielle, l'infiltration graisseuse de la fibre musculaire par des granulations bien visibles au Marchi (ce qui la sépare de l'infiltration graisseuse colorée électivement par le Scharlach et le Soudan) ont été parfois observées. Ces diverses lésions atrophiques sont en tout comparables à celles qu'on retrouve dans les diverses atrophies musculaires de quelque nature qu'elles soient. Elles n'ont ni la fréquence, ni l'intérêt de l'infiltration graisseuse spéciale sur laquelle j'ai insisté.

Lésions viscérales. — Les lésions des glandes à sécrétion interne nous semblent maintenant particulièrement importantes dans la myasthénie, mais les renseignements que nous possédons à leur sujet sont encore bien confus.

Le *thymus* est peut-être l'organe dont nous connaissons le mieux l'état anatomique dans la myasthénie, car les auteurs s'en sont spécialement préoccu-

pés, depuis la retentissante communication de Laquer et Weigert. Je rappelle que ces auteurs avaient trouvé une tumeur maligne présentant la structure du thymus (petites cellules rondes à noyau riche en chromatine, cellules épithélioïdes, corpuscules de Hassal). Plusieurs auteurs ont confirmé ces constatations et trouvé une tumeur du thymus; antérieurement déjà, Hansemann et Oppenheim avaient trouvé une tumeur du médiastin antérieur sur l'emplacement du thymus; depuis, Mandlebaum et Celler observèrent un lymphangio-endothéliome du thymus. Wiener, récemment, à l'autopsie d'un cas de myasthénie, a constaté une tumeur du thymus qui ne s'était manifestée par aucun symptôme, même radiographiquement; les résultats détaillés de l'autopsie n'ont pas encore été publiés. Dans une observation de Hödlmoser, il ne s'agissait plus de néoplasie, mais d'état thymolymphatique. Buzzard, qui a publié la relation anatomique de cinq cas de myasthénie, a noté dans trois cas des altérations du thymus. Parfois, on mentionne simplement que le thymus était gros (Burr, Booth) ou seulement persistant, malgré l'âge du malade (Link, Dupré et Pagniez, Laignel-Lavastine et Boudon). Mais, en revanche, bien souvent dans les autopsies il n'existait aucune modification de cet organe. Dans le cas que j'ai publié avec Alquier, le thymus était complètement atrophié, on ne retrouvait aucun élément glandulaire en activité; il en était de même dans les cas de Verger, Sitsen, Leclerc et Sarvonat, Marburg, etc. Dans un cas récent, Marinesco a observé la persistance du thymus dont la structure histologique n'était pas normale, le lobule thymique n'offrait pas sa constitution habituelle en deux zones, corticale et médullaire; la substance épithélioïde se présentait sous forme de faisceaux et d'îlots séparant la portion lymphoïde et ne contenant pas de corpuscules de Hassal; on rencontrait des macrophages remplis de pigments disséminés dans la substance épithélioïde; Marinesco ne se prononce pas sur la valeur de ces lésions thymiques.

Il faut, en tout cas, retenir que, dans la myasthénie, le thymus paraît assez souvent atteint, mais que si la glande persiste ou même s'hypertrophie les cellules ne paraissent pas en général très déviées du type normal. Néanmoins c'est peut-être faire trop bon marché de ces constatations que de dire avec Chvostek, que la persistance du thymus indique seulement une constitution anormale, que c'est un signe de « constitution lymphatique ».

Après le thymus, c'est sans doute l'état des *capsules surrénales*, qui a le plus attiré l'attention dans ces derniers temps, depuis surtout qu'on a décrit les signes surrénaux de la myasthénie. Mais si les constatations cliniques commencent à se multiplier, les examens anatomiques sont encore rares. Buzzard, dans quatre des cinq cas qu'il a observés, a décrit dans les capsules surrénales des amas de cellules lymphoïdes, mais de pareilles constatations ont été faites dans les affections les plus variées (Oppenheim et Loeper). Pour ma part, dans le

cas que j'ai publié, j'ai trouvé simplement quelques petites hémorragies interstitielles, sans lésions de la glande elle-même. Marinesco, par contre, a trouvé les capsules surrénales fortement touchées : la plupart des cellules des différentes couches de la substance corticale présentaient une surcharge graisseuse assez intense qui existait mais bien moins accusée pour les cellules de la couche réticulée. La substance médullaire tranchait avec la corticale à cause de l'absence complète de graisse dans ses cellules. Outre la graisse, se présentant sous forme de gouttelettes ou de boules, il existait, dans les cellules, une quantité considérable de cristaux de forme losangique, colorés en orange par le Scharlach, ou bien incolores et réfringents. Les cellules médullaires ne semblaient pas altérées. Il n'y avait pas d'altérations vasculaires, l'infiltration lymphoïde était toutefois plus abondante qu'à l'état normal. Dans un cas récent, Laignel-Lavastine et Boudon ont trouvé des capsules surrénales à peu près normales. Par contre, Sitsen, dans la dernière observation qu'il a publiée, alors qu'existaient des taches cutanées pigmentaires et qu'à l'autopsie il y avait dans presque tous les organes de nombreux leucocytes pigmentés et des granulations pigmentaires libres, a observé du côté des capsules surrénales que les cellules de la zone des glomérules présentaient une dégénérescence graisseuse très marquée, celles de la zone réticulée et de la couche médullaire contenant du pigment, mais en granulations assez petites.

On a parfois observé des modifications du côté de l'*appareil thyroparathyroïdien*; j'ai insisté sur la fréquence de l'association de la myasthénie avec la maladie de Basedow, dans laquelle les altérations de cet appareil sont certaines, sinon encore entièrement connues. Le *corps thyroïde* est parfois absolument normal (Raymond et Alquier); d'autres fois, on note diverses modifications, présence de petits follicules sans cavité libre, renfermant dans leur intérieur de nombreuses cellules à noyau foncé et riches en chromatine, follicules plus volumineux, remplis également de cellules glandulaires tassées les unes contre les autres, substance colloïde présentant des variations de teinte plus grande que d'habitude, etc. Marinesco pense que ce sont là des signes de prolifération des follicules glandulaires et de suractivité fonctionnelle se traduisant par l'excès des cellules à colloïde ; Laignel-Lavastine et Boudon ont trouvé des lésions analogues du corps thyroïde et même encore plus accentuées : ils leur donnent, justement à mon avis, la même signification.

Les *glandes parathyroïdes* seraient constamment lésées dans la myasthénie, d'après l'opinion de Lundborg et de Chvostek, mais une pareille opinion ne s'appuie que sur les considérations cliniques et non sur des recherches anatomiques. Comme constatations positives au sujet des parathyroïdes dans la myasthénie, je ne vois guère que celles de Mandlebaum et Celler et de Marinesco ; encore ce dernier n'examina-t-il que les glandes parathyroïdes externes ;

il y trouva d'ailleurs peu de lésions; le parenchyme glandulaire était conservé, peut-être la graisse interstitielle était-elle augmentée, mais, en tout cas, très modérément. Aux extrémités de la glande, un bon nombre d'amas glandulaires renfermaient, dans leur partie centrale, une boule plus ou moins volumineuse de colloïde; d'autre part, les mastzellen étaient hyperplasiées et quelques-unes d'entre elles atteignaient des proportions considérables. Vu l'ignorance où nous sommes encore actuellement des modifications histologiques que l'hyperfonctionnement imprime aux cellules des glandes parathyroïdes, il est difficile de faire fond sur ces résultats. Marinesco a cependant tendance à les interpréter dans le sens de l'hyperfonctionnement.

Je dois rappeler, par contre, qu'un certain nombre d'auteurs, Booth en particulier, n'ont trouvé aucune modification de la thyroïde, ni des parathyroïdes dans des autopsies récentes de myasthénies.

L'*hypophyse* est une des glandes que l'on a récemment incriminées; Tilney qui, dans un cas de myasthénie, a rencontré un adénome de l'hypophyse, se demande s'il n'y a pas un rapport entre l'état de la musculature et la fonction de l'hypophyse; Marinesco a trouvé l'hypophyse augmentée de volume; voici la description qu'il en donne : sur des coupes colorées à l'hématoxyline, par exemple, on voyait des régions plus pâles alternant avec des régions bien colorées; la région pâle était constituée par des cellules de volume moyen, aurentiophiles; les régions foncées étaient formées de follicules à cellule fuchsinophiles à granulations très apparentes, parfois très volumineuses et à plusieurs noyaux. Il existe parmi elles des cellules chromophobes offrant un aspect spongieux; ce sont peut-être des cellules à granulations fuchsinophiles ayant excrété leur contenu glandulaire. Les capillaires cheminant entre les follicules étaient dilatés, on y voyait du colloïde sous forme de gouttelettes et même de gouttes, peut-être même parfois des leucocytes éosinophiles contenant du colloïde; parfois la quantité de colloïde était si abondante qu'il se produisait une espèce d'obstruction de la lumière des vaisseaux. Le colloïde était également abondant à l'intérieur des alvéoles; ce colloïde alvéolaire prend aussi bien les couleurs acides que les couleurs basiques. Marinesco est d'avis d'interpréter ces lésions comme des signes d'hyperfonction. Cette hyperfonction a été retrouvée également par Laignel-Lavastine et Boudon; leur description anatomique est analogue à celle de Marinesco, sauf que la matière colloïde était fort peu abondante. Dans mon cas avec Alquier, l'hypophyse était au contraire à peu près normale.

Les renseignements nous manquent encore plus en ce qui concerne l'état des *organes hémopoïétiques*, rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques. Nous savons bien, cliniquement, que le sang présente souvent de l'anémie, parfois une certaine leucocytose; j'ai attiré l'attention, avec mon élève Lejonne, sur une

constatation qu'il m'a été donné de vérifier depuis sur plusieurs cas, l'inversion de la formule leucocytaire, la polynucléose était remplacée par une mononucléose d'un type spécial, caractérisée par le petit nombre des lymphocytes et l'augmentation considérable tantôt des grands et tantôt des moyens mononucléaires. Ces constatations sont à rapprocher de celles que j'ai faites avec Alquier sur un *ganglion lymphatique*, pris dans la région cœliaque. Ce ganglion présentait de nombreux petits foyers hémorragiques dans la substance corticale. Les leucocytes étaient moins nombreux qu'à l'état normal dans toutes les parties du ganglion ; en particulier, les follicules avaient un aspect clair, dû à ce que les éléments n'étaient pas tassés comme normalement, mais laissaient entre eux de nombreux vides et aussi grâce à la présence de nombreux mononucléaires volumineux. La rate, dans ce cas, ne présentait rien d'anormal, les corpuscules de Malpighi étaient toutefois peu développés. Je n'interprète nullement ces lésions comme une altération particulière à la myasthénie ; je crois qu'on doit les considérer comme traduisant un défaut de régénération leucocytaire dénotant peut-être un affaiblissement des moyens de défense de l'organisme.

Je rappelle que certains auteurs, Sneve, Pel, etc., ont fait quelques constatations analogues. Meyer chez une malade a trouvé de l'hyperleucocytose dans les moments où l'asthénie était le plus accentuée (16 000 leucocytes, au lieu de 6 000 à 7 000 lors des améliorations). Il faut mentionner aussi les examens anatomiques de Buzzard qui, à côté d'amas cellulaires intramusculaires qu'il qualifie de « lymphorragies », a constaté dans de nombreux viscères (foie, surrénale, corps thyroïde, pancréas, etc.) la présence d'amas lymphoïdes tout à fait analogues ; il est vrai, par contre, que jamais chez ses malades il n'a trouvé de modification de la formule sanguine, jamais de lésions de la rate, ni des ganglions lymphatiques.

Mais la constatation la plus curieuse, unique jusqu'à présent, est celle de Sitsen : chez une jeune fille de vingt ans qui succomba à une myasthénie durant depuis cinq ans, il trouva dans presque tous les tissus de nombreux leucocytes chargés de granulations pigmentaires d'un brun noirâtre, quelques-unes de ces granulations étaient libres dans le sang. Ces granulations pigmentaires, de nature inconnue, mais paraissant se rapprocher du pigment mélanique, se retrouvaient dans les muscles au-dessous du sarcolemme ou même au milieu de la substance contractile, dans les cellules hépatiques, dans l'endothélium des capillaires rénaux, dans l'épithélium des tubes droits et contournés et surtout des gros canaux excréteurs du rein, dans l'ovaire, les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus, le corps thyroïde, les surrénales, etc.

Les ganglions lymphatiques étaient hypertrophiés, les follicules de l'intestin tuméfiés par l'accumulation des leucocytes pigmentés.

Dans une autopsie antérieure de myasthénie, Sitsen avait déjà noté l'hyper-

trophie lymphoïde et observé, sur quelques coupes de la moelle, uniquement des leucocytes pigmentés dans l'intérieur des vaisseaux.

L'étude de la moelle osseuse paraît avoir été assez négligée jusqu'ici; pourtant Mandlebaum et Celler ont, chez une malade, constaté dans la moelle une infiltration de lymphocytes.

Parmi les glandes internes volumineuses, on ne s'est guère préoccupé jusqu'ici au point de vue anatomique de l'état des *glandes génitales*, ovaire, testicule, dans la myasthénie; Dreschfeld a bien constaté, une fois, un kyste dermoïde de l'ovaire. Il semble qu'il y aurait lieu d'entreprendre quelques recherches particulièrement sur l'état des éléments glandulaires réservés à la sécrétion interne aussi bien dans le testicule que dans l'ovaire.

Le *foie*, à la suite de recherches chimiques portant particulièrement sur l'excrétion urinaire est considéré par Kauffmann comme constamment malade dans la myasthénie; pourtant cet auteur n'a trouvé dans la littérature, jusqu'en 1906, que trois cas de myasthénie avec lésion de la glande hépatique, rareté qu'il explique par le peu d'attention qu'on apporte à cet organe dans les autopsies de myasthéniques. Il est certain que, dans mon cas, j'ai observé quelques lésions hépatiques, très légère cirrhose périportale, congestion assez intense du centre et de la périphérie du lobule, ébauchant l'aspect noix de muscade, lésions dégénératives des cellules (tuméfaction, état trouble du protoplasma), surtout dans la partie moyenne du lobule. J'avoue que je considère ces lésions comme des témoins du processus anatomique qui se traduit par la myasthénie, plutôt que comme des lésions capables de faire naître le processus myasthénique. J'en dirai autant de celles constatées par Marinesco, qui, en dehors d'une certaine infiltration des cellules hépatiques situées à la périphérie des lobules, n'a trouvé aucune lésion du parenchyme glandulaire. Les voies biliaires n'offraient pas de phénomènes d'irritation; mais on notait une certaine infiltration des espaces portes; à leur niveau, on constatait la présence d'un assez grand nombre d'éléments cellulaires, représentés par des lymphocytes qu'on distinguait même entre les travées des cellules hépatiques.

On ne paraît pas avoir rencontré bien souvent de *lésion rénale*; on a parfois noté une néphrite parenchymateuse au début (Sossedorf), la tuberculose miliaire (Strümpell); il semble qu'il s'agisse là de simples coïncidences et que les reins soient d'habitude sains (Raymond et Alquier, Marinesco, etc.).

Je crois inutile d'insister sur l'état des autres viscères, appareil pulmonaire, tube digestif, système circulatoire; les lésions variées qu'on a pu y constater, sont dues à des complications absolument indépendantes de la myasthénie. Cependant le *cœur* pourrait parfois présenter des altérations de la fibre musculaire analogues à celles observées au niveau des autres muscles striés

(infiltration graisseuse, amas lymphoïdes, atrophie légère des fibres musculaires).

Si je veux résumer synthétiquement cette longue étude anatomique des lésions décrites dans la myasthénie, j'établirai au préalable une distinction entre les recherches faites sur le système nerveux et celles sur les muscles et les glandes à sécrétion interne; les premières ont été fort nombreuses et se poursuivent depuis longtemps déjà; les secondes sont encore rares et toutes récentes; aussi, je suis d'avis qu'il y a à prendre en sérieuse considération les constatations négatives faites sur le système nerveux, tandis qu'en ce qui concerne les muscles et surtout les glandes internes, les recherches positives me paraissent les seules dont il y ait à tenir compte, les examens négatifs pouvant aisément s'expliquer (organes non examinés à l'autopsie, défaut de technique, etc.).

Je crois que l'on est actuellement en droit de conclure, au point de vue anatomopathologique, qu'à part quelques malformations congénitales, *on ne trouve aucune altération du système nerveux central ou périphérique dans la myasthénie*, sauf des altérations banales et inconstantes; on doit faire toutefois cette réserve, proposée par Guillain, qu'avec des techniques nouvelles plus fines, permettant de voir la structure intime du cytoplasma et du karyoplasma de la cellule nerveuse, on arriverait peut-être à des résultats plus précis; par contre, *il existe, au moins dans la majorité des cas, des lésions des muscles et des glandes vasculaires sanguines.*

Les lésions des *muscles* paraissent bien être constantes; elles ne sont nullement propres à la myasthénie; le muscle, on le sait d'ailleurs, n'a que peu de façons de réagir devant les différents processus pathologiques.

Les lésions des *glandes à sécrétion interne* sont, à ce que je crois, également constantes, du moins si l'on considère l'ensemble de ces glandes. Prises séparément, il paraît bien y avoir des cas où beaucoup d'entre elles sont saines (Raymond et Alquier). Nous ne sommes pas encore en état de dire si une ou plusieurs d'entre elles sont toujours atteintes dans la myasthénie. Il nous est même bien difficile, à l'heure actuelle, de préciser celles qui sont le plus fréquemment lésées; en nous aidant de la clinique, il nous apparaît que les surrénales, le thymus, le corps thyroïde, les glandes lymphopoïétiques sont souvent modifiés. Nous ne pouvons pas davantage affirmer que l'une de ces diverses glandes vasculaires sanguines soit toujours indemne dans la myasthénie.

Il nous est encore bien plus difficile de préciser quel ordre de lésion on observe dans ces glandes. S'agit-il de lésions *initiales*, causes de la maladie, de lésions qu'on pourrait appeler *parallèles*, témoignant seulement de l'atteinte nocive, au niveau de ces glandes, du processus myasthénique, ou encore de

modifications défensives ou *compensatrices* pour remplacer une sécrétion glandulaire tarie ou viciée?

Il est bien probable que ces trois ordres de lésions se rencontrent au niveau des glandes à sécrétion interne, mais dans quelles proportions et sur quelles glandes, nous l'ignorons. Il est très possible que, selon les cas, des lésions d'ordre différent s'observent dans une même glande.

On comprend cependant combien il serait utile d'être fixé sur la valeur de ces altérations glandulaires pour pouvoir concevoir la pathogénie de la myasthénie.

Quoi qu'il en soit, deux faits, négatifs il est vrai, paraissent du moins à peu près établis : il n'existe pas une glande à sécrétion interne dont la lésion unique amène l'apparition de la myasthénie ; il n'existe pas une lésion histotologique spéciale, lésion spécifique, si l'on peut dire, qui, répartie sur une ou plusieurs glandes vasculaires sanguines, caractériserait anatomiquement la myasthénie.

CHAPITRE VIII

Physiologie pathologique et pathogénie

SOMMAIRE

La pathogénie de la myasthénie est encore très obscure, ce qui s'explique par l'imprécision de nos connaissances sur l'étiologie et l'anatomie pathologique de cette affection; les théories pathogéniques ne sont donc que des théories d'attente qu'il faudra reviser au fur et à mesure des constatations nouvelles; elles ont toutefois leur utilité pour diriger les recherches dans certaines voies.

Théories nerveuses. — Théorie encéphalique (Goldflam) : altérations de la corticalité sous l'influence de produits de désassimilation. Objections anatomocliniques qu'elle soulève.

Théories bulbaires ou bulbomédullaires : modification des cellules motrices de ces régions. Objections anatomocliniques.

Théories de la « névrose » (Massalongo, Albertoni). Aucun fait ne vient étayer ces théories.

Théories névritiques. Il peut y avoir association de polynévrite et de myasthénie; mais ce sont deux affections différentes. Aucune des nombreuses théories nerveuses ne paraît satisfaisante.

Théories musculaires. — Théorie myopathique (Klippel et Villaret); malgré des analogies, il y a de grandes différences cliniques entre les myopathies et la myasthénie.

Néanmoins, vu leur constance, il y a lieu de tenir compte des lésions musculaires de la myasthénie (Knoblauch, Frugoni). Mais au point de vue de la valeur pathogénique de ces lésions, il est évident que ce ne sont pas des lésions causales.

Il n'est même pas probable qu'on puisse légitimement leur attribuer un des grands symptômes de l'affection, la fatigabilité : elles marqueraient l'action sur le muscle de la « viciation des humeurs » qui produit la myasthénie.

Recherches expérimentales sur cette viciation des humeurs. — Recherches sur la fatigue; rôle de l'insuffisance d'oxygénation; toxine de la fatigue (Weichardt).

Recherches de Kauffmann, de Claude et Blanchetière sur les troubles des échanges nutritifs chez les myasthéniques : il semble bien exister un défaut d'oxydation, et production d'une toxine de la fatigue. L'origine de ces troubles serait une altération des glandes à sécrétion interne

Théories glandulaires. — Théorie thymique (Laquer et Weigert), parathyroïdienne (Chvostek), thyroïdienne (Boudon), hépatique (Kauffmann), etc. Chacune d'entre elles peut contenir une part de vérité; toutes sont passibles d'objections graves; aucune n'est assez compréhensive.

Théorie polyglandulaire (Indemans, Marinesco). Elle semble la plus rationnelle, mais ne peut être formulée encore avec précision : nous ne savons ni quelles glandes sont touchées dans leur fonctionnement, ni comment ce fonctionnement est vicié.

Il semble que ces lésions polyglandulaires puissent être étiologiquement et anatomiquement banales, le trouble physiologique étant seul spécifique.

En conclusion, la myasthénie serait l'expression clinique d'un syndrome polyglandulaire spécifique par la fonction qui est troublée, mais nullement par ses localisations glandulaires, par ses lésions histologiques, par son étiologie.

La « viciation humorale » agirait sur le muscle pour produire la fatigabilité, sans qu'on puisse décider s'il s'agit d'une action directe, ou d'une action indirecte par l'intermédiaire du système nerveux.

Avec une étiologie et des constatations anatomiques parfois négatives, souvent variables, quelquefois même contradictoires, on conçoit facilement que la pathogénie de la myasthénie ne soit pas encore bien établie et présente de nombreux points obscurs. Si certaines recherches expérimentales et quelques résultats thérapeutiques récents jettent quelques lueurs sur certains points controversés, il ne faut pas se dissimuler que nous marchions dans l'inconnu : le chapitre que je vais tracer ici est donc un chapitre d'attente, destiné à être revisé au fur et à mesure que nous connaîtrons mieux les lésions et la nature de la myasthénie; je crois néanmoins que c'est faire œuvre utile, car des théories nombreuses et contradictoires ayant été émises sur la pathogénie de cette affection, il me paraît bon de distinguer celles qui sont déjà définitivement caduques et celles qui paraissent renfermer une part d'exactitude.

Si nous connaissions la physiologie pathologique des principaux symptômes de la myasthénie, un grand pas serait fait dans la connaissance de la nature intime de cette affection : parmi ces symptômes, le plus caractéristique, c'est évidemment la diminution de la résistance à la fatigue avec ses trois degrés de fatigabilité, d'asthénie et de parésie. Ce symptôme traduit évidemment un vice de fonctionnement musculaire; mais cela ne signifie pas qu'il soit forcément dû à un défaut de la fibre musculaire; il pourrait également dépendre d'un trouble de l'influx nerveux et, pour l'expliquer, on peut incriminer soit le système nerveux central ou périphérique, soit le muscle lui-même. C'est là un premier point que je vais examiner, en passant en revue les diverses théories nerveuses et musculaires de la myasthénie.

Théories nerveuses. — Une première théorie cherche à expliquer la myasthénie par l'existence de lésions corticales (Hoppe, Goldflam, Sneve, etc.). On sait que quelques auteurs, par exemple Dejerine et Thomas, ont décrit, dans la myasthénie, des lésions siégeant dans la zone motrice; d'autre part, Goldflam, à l'appui de cette théorie, rappelle que Mosso[1] a montré que le

1. Mosso. *Le leggi della fatica studiate nei muscoli dell' homo.* Roma, 1889.

travail cérébral s'accompagnait de fatigue due à la production de substances chimiques qui détermineraient aussi la fatigue musculaire. Pour Goldflam, il pourrait y avoir une altération de la corticalité sous l'influence de produits de désassimilation d'origine plus vraisemblablement endogène qu'exogène. Au point de vue clinique déjà, on peut faire à cette théorie d'assez graves objections (Oppenheim); les plus valables consistent dans le caractère purement moteur et parétique de la myasthénie, l'absence, dans cette affection, de tout phénomène d'excitation motrice de l'écorce, épilepsie partielle et ses équivalents sensoriels, le manque de troubles psychiques; si, dans des cas très rares, on en a décrit quelques-uns (Fabris), ces troubles psychiques se sont toujours montrés peu importants. Enfin, toutes les recherches anatomiques de ces dernières années ont permis de constater, d'une façon à peu près unanime, l'intégrité absolue de la corticalité chez les myasthéniques. D'ailleurs, certains auteurs, après avoir soutenu un instant cette théorie corticale, comme Buzzard, l'ont complètement abandonnée à l'heure actuelle.

L'hypothèse d'une *origine bulbaire* ou plutôt *bulbo-médullaire* de la myasthénie semble, par contre, beaucoup plus séduisante; la myasthénie serait attribuée à une modification du corps cellulaire des cellules motrices siégeant dans le pédoncule, le bulbe, la moelle épinière. Au point de vue clinique, il y a un certain rapport entre les symptômes de la myasthénie et ceux de la poliencéphalite chronique; la topographie des muscles atteints est assez analogue, dans les deux affections; la fatigabilité est un symptôme fréquemment noté dans les syndromes bulbaires. La ressemblance, au point de vue symptomatique entre la poliencéphalomyélite et la myasthénie peut aller assez loin pour que le diagnostic entre les deux affections soit très délicat; j'ai insisté sur la complexité de ce diagnostic et montré que, dans certains cas, il est même presque impossible à établir. Enfin, argument sur lequel on a récemment insisté, très fréquemment dans la myasthénie les malades succombent à des crises bulbaires, respiratoires, ou cardiaques.

Toutefois, même au point de vue clinique, on peut déjà faire quelques objections à la théorie bulbaire de la myasthénie: ainsi Chvostek fait remarquer la participation prononcée du facial supérieur dans la myasthénie (Erb) contrairement à ce qui se passe dans la paralysie bulbaire et au contraire la rareté extrême de la salivation, du rire et du pleurer spasmodiques si fréquents au cours de la paralysie bulbaire. Pour ce qui est des prétendues crises bulbaires si fréquentes dans la myasthénie, Frugoni[1], après d'autres auteurs, vient encore de bien montrer qu'elles peuvent reconnaître pour cause l'asthénie du diaphragme et des muscles du thorax, du myocarde, etc., et qu'il n'y a

1. Frugoni. *Presse médic.* 1910, n° 27, p. 238.

pas lieu d'en tirer un argument important en faveur d'une origine bulbaire de la maladie. Au point de vue anatomique, on a bien rencontré, surtout dans les observations anciennes, des lésions cellulaires du bulbe et de la moelle (Widal et Marinesco, Murri, Kalischer, etc.), mais, nous l'avons vu, dans certains cas, il n'est pas sûr qu'il s'agissait de myasthénie légitime (cas de Kalischer); de plus, les constatations négatives ont été beaucoup plus nombreuses et l'on peut dire que, dans toutes les autopsies récentes, on n'a pas trouvé de lésions, si légères fussent-elles, des noyaux moteurs bulbomédullaires.

Je sais bien que, pour justifier cette absence de lésions, on pourrait rappeler que dans certaines maladies de Landry les recherches les plus minutieuses n'ont montré aucune lésion, mais il s'agit habituellement de cas suraigus (Guillain et Troisier; de même un cas inédit de Launois examiné dans un laboratoire par Lejonne); Achard et Ramond ont publié deux observations à marche moins rapide, où le système nerveux était tout à fait intact, mais on ne peut comparer les vingt-sept et trente-cinq jours qu'avait duré l'affection chez ces malades aux mois et aux années que persiste la myasthénie dans l'immense majorité des cas.

Ainsi donc, il paraît impossible, à l'heure actuelle, de faire rentrer la myasthénie dans le cadre de la polioencéphalite, comme l'ont essayé certains auteurs, par exemple Ballet, Brissaud, même partiellement comme Kalischer, qui suppose trois formes de myasthénie, d'origine corticale, nucléaire et musculaire. Les deux premières formes ne me paraissent pas correspondre à la réalité des faits.

Pour soutenir l'origine bulbaire de l'affection, en face de ce trop grand nombre de constatations anatomiques négatives, on est obligé de supposer ou bien que nos techniques actuelles ne nous permettent pas de voir certaines lésions cellulaires — je considère cette hypothèse comme toute gratuite, — ou bien qu'il s'agit d'une maladie bulbaire ne se traduisant par aucune lésion; c'est la « théorie de la *névrose* », celle qu'Oppenheim avait soutenue au début de ses recherches.

Massalongo a depuis modifié cette théorie, considérant la myasthénie comme une névrose spéciale, selon la conception de de Giovanni, névrose en rapport avec une faiblesse congénitale liée à la morphologie même des éléments moteurs de la moelle et du mésocéphale, qui sont restés petits et incomplètement développés.

Cette théorie de la *faiblesse congénitale* du système nerveux jouant un rôle dans le développement de la myasthénie est à rapprocher de l'importance extrême qu'attachent divers auteurs (Oppenheim, Curschmann et Hedinger, etc.) aux malformations et aux arrêts de développement observés parfois

chez des myasthéniques. Pour expliquer alors la genèse du processus myasthénique, on peut faire intervenir, avec E. Levi, la théorie d'Edinger sur l'*usure fonctionnelle* qui peut être un facteur pathogénique dans des cas où il y a faiblesse congénitale ou acquise des organes neuromusculaires En supposant, comme le veut Massalongo, une faiblesse congénitale du système nerveux chez le myasthénique, faiblesse dont les arrêts de développement et les malformations seraient les stigmates, on comprendra chez lui l'importance du rôle de la fatigue qui amène l'usure rapide des éléments neuro-musculaires; on se rendra compte également pourquoi le surmenage est fréquemment invoqué à l'origine de la maladie. Cette théorie n'est malheureusement étayée sur aucun commencement de preuve; rien ne nous montre que les appareils neuromusculaires soient congénitalement insuffisants chez les myasthéniques; les cas de guérison authentique, où l'on voit les malades reprendre complètement leurs occupations antérieures, sont absolument opposés à cette hypothèse. La théorie de l'usure fonctionnelle, si séduisante dans certains cas, ne me paraît pas apte à expliquer la pathogénie de la myasthénie. Je ferai les mêmes objections à la théorie d'Albertoni qui cherche l'explication de la myasthénie dans « l'épuisement rapide des appareils nerveux à action intermittente et dans une hypotonie et une fatigue continue des appareils à action constante ».

Je rappellerai, pour être complet, qu'on a incriminé également le *sympathique* (Collins), « ce vieux bouc émissaire », comme dit humoristiquement Oppenheim. Cette théorie n'a aucune base clinique ni anatomique.

Enfin, il existe une théorie périphérique, la *théorie névritique* de la myasthénie; mais si, cliniquement, le tableau de la polynévrite présente parfois l'aspect de la myasthénie (Maixner), jamais on n'a trouvé dans cette dernière affection de lésions des nerfs, sauf quelques rares lésions radiculaires, et Sitsen est le seul auteur qui ait décrit des modifications pathologiques des terminaisons nerveuses intramusculaires. Dans certains cas, ce qui existe, c'est l'association de la polynévrite et de la myasthénie, comme c'était le cas de ma malade, Mme P..., ces deux affections pouvant peut-être alors avoir une même étiologie et présenter par là même une marche parallèle. L'origine névritique de la maladie paraît, au contraire, évidente dans un certain groupe de faits, ce sont ceux étudiés pas Negro et ses élèves sous le nom de myasthénie nerveuse périphérique, mais je crois qu'il y a à séparer complètement, au point de vue pathogénique, le syndrome de Negro de la myasthénie légitime et je le considère comme une pseudomyasthénie.

Ainsi donc, après avoir passé en revue les différentes théories nerveuses de la myasthénie, je n'en vois aucune qui me satisfasse même partiellement, aucune qui soit capable de donner une explication plausible de la fatigabilité et qui cadre avec ce que nous a appris l'anatomie pathologique, à moins de

faire table rase des constatations anatomiques faites par les auteurs au niveau du système nerveux.

Théories musculaires. — Presque dès le début des études sur la myasthénie, plusieurs auteurs ont soutenu l'origine musculaire de cette affection (Jolly, Strümpell). Un fait est certain, les recherches récentes l'ont confirmé, c'est que les lésions musculaires sont excessivement fréquentes dans cette affection. Il existe bien, à la vérité, un certain nombre de cas négatifs et des cas plus nombreux où les lésions étaient peu considérables, eu égard aux symptômes cliniques observés. On peut en expliquer une partie par l'emploi de techniques insuffisantes ou mal appropriées, certaines modifications anatomiques, l'infiltration graisseuse, par exemple, pouvant disparaître selon le fixateur employé. Pour expliquer les autres, les partisans de la théorie myopathique ont admis un trouble du chimisme des muscles dû soit à une auto-intoxication, soit encore à la prédisposition héréditaire.

Pour Bychowski même, on pourrait envisager la myasthénie comme une myosite sans substratum anatomique, il désigne l'affection sous le nom de myase.

Certains auteurs tendent à faire rentrer la myasthénie dans le cadre des dystrophies musculaires progressives.

Klippel et Villaret ont particulièrement développé cette *théorie myopathique de la myasthénie* : dans une étude extrêmement documentée, ils ont relevé les rapports qui peuvent exister entre la myopathie ordinaire, la myopathie hypertrophique ou maladie de Thomsen et la myasthénie. Les principales analogies sur lesquelles ils se fondent pour établir leur assimilation, c'est, au point de vue clinique, la topographie semblable au niveau de la racine des membres et de certains muscles de la face, la coexistence fréquente d'anomalies de développement, l'existence de types de transition entre les diverses branches de cette famille myopathique; au point de vue anatomique, l'unité fréquente des lésions et l'analogie de leur évolution; au point de vue étiologique, enfin, l'origine comparable de ces différents troubles musculaires qui seraient le plus souvent congénitaux et familiaux; Klippel et Villaret en concluent qu'il existe trois formes cliniques de myopathies correspondant aux trois degrés d'une même cause pathogène : 1° la myopathie asthénique ou atonique dont le seul caractère est la faiblesse sans modifications objectives des muscles; 2° la myopathie hypertrophique qui correspond à la maladie de Thomsen et aux autres hypertrophies et qui serait souvent la phase initiale de l'atrophie; 3° la myopathie atrophique, enfin, forme la plus commune et la plus fréquente.

Je crois que l'on peut faire à cette assimilation un certain nombre d'objections de valeur et que, s'il est juste de rapprocher la myotonie de la myopa-

thie, — j'ajouterais même à la liste la myatonie congénitale d'Oppenheim dont les auteurs ne parlent pas, — bien des caractères éloignent la myasthénie de la myopathie. Il existe indéniablement des analogies entre elles, et les auteurs ont eu raison, à mon sens, d'insister sur les atrophies musculaires, qui sont notablement plus fréquentes que ne le disent les auteurs classiques, et je crois comme Klippel et Villaret, que ces atrophies musculaires ne s'expliquent pas par l'association des deux processus myasthénique et myopathique comme tend à l'admettre P. Fabris par exemple.

Mais, en revanche, je vois bien des différences entre ces deux affections ; déjà Ingelrans faisait remarquer à quel point elles diffèrent par leur évolution, l'une progressive, et l'autre dont le caractère principal est l'alternative d'aggravations et de rémissions, parfois très rapides. L'existence de phénomènes bulbaires entraînant souvent la mort qui est la règle dans la myasthénie, est au contraire l'exception dans la myopathie. J'ai insisté en étudiant le diagnostic sur les grandes différences cliniques qui séparent les deux affections, si bien que dans l'immense majorité des cas le diagnostic ne se pose même pas. Quant aux analogies que décrivent Klippel et Villaret, il en est certaines qui me paraissent un peu hasardées, ainsi la topographie n'est nullement la même dans les deux affections au niveau des muscles encéphalobulbaires ; le ptosis, la prise des muscles moteurs oculaires si fréquente dans la myasthénie est exceptionnelle dans la myopathie ; j'en dirai autant des paralysies laryngées. Au point de vue étiologique, contrairement à ce que soutiennent ces auteurs, la myasthénie n'est que très exceptionnellement congénitale ou familiale ; un seul cas familial authentique, concernant deux sœurs a été publié (Marinesco) ; c'est peu sur un total de plus de cent cinquante cas. Reste le point de vue anatomo-pathologique : il est évident que les lésions musculaires de la myopathie et de la myasthénie offrent souvent entre elles une grande analogie ; mais nous savons bien que les modes de réaction du muscle sont très limités, et qu'il réagit souvent d'une manière analogue dans des processus de nature très différente. Souvent, par exemple, en examinant un muscle atrophié il serait tout à fait impossible de dire s'il s'agit d'une atrophie musculaire d'origine myopathique, névritique ou myélopathique. Les caractères donnés comme les meilleurs pour caractériser anatomiquement le muscle myopathique, pseudohypertrophie, transformation fibreuse sont d'ailleurs ceux qu'on observe le plus rarement sur le muscle myasthénique.

Je crois donc qu'il était intéressant d'indiquer les analogies qui peuvent rapprocher la myasthénie de la myopathie, mais que ce serait forcer les faits que d'édifier une théorie myopathique de la myasthénie. D'ailleurs, admettant pour un instant cette théorie comme démontrée, le problème de la nature et

de l'origine de la myasthénie n'en serait pas résolu, car les myopathies sont parmi les affections dont nous connaissons le moins la pathogénie.

D'autres auteurs plus nombreux font également de la myasthénie une maladie musculaire, une myopathie, mais d'un type spécial. Frugoni, dans plusieurs publications récentes, s'est attaché à défendre cette théorie; il a bien montré que la fatigabilité musculaire était en rapport avec des lésions du muscle, mais ses arguments n'entraînent nullement la conviction qu'il s'agisse de lésions musculaires primitives ; or, c'est là ce qu'il faudrait prouver pour établir l'origine musculaire de la myasthénie.

De ces diverses théories musculaires nous retiendrons cependant un fait de première importance, c'est que les lésions musculaires, étant donné leur constance dans la myasthénie, jouent certainement un rôle au point de vue de la fatigabilité. Ce rôle, nous avons tendance à croire qu'il est assez modeste : la fatigabilité se traduit par une lésion musculaire, mais il n'est nullement prouvé que la lésion du muscle observée soit la cause de la fatigue, voilà, pour moi, comment peut se résumer la question. Marinesco, qui a minutieusement décrit les lésions musculaires et, en particulier, celle qui paraît la plus habituelle, l'infiltration des fibres musculaires par la graisse, se demande s'il s'agit là d'une altération chimique du protoplasma aboutissant à la mise en évidence d'une graisse qui existait en réalité avant le processus pathologique, ou au contraire si cette graisse est d'origine exogène émigrée dans les fibres altérées; étant donnée la combustion incomplète par insuffisance d'oxygène pendant leur fonctionnement, les muscles ne seraient pas en état de brûler les hydrates de carbone ni les graisses qui interviennent après. Marinesco penche pour la deuxième hypothèse qui expliquerait également la présence dans l'urine de l'acide lactique, acide qui fait son apparition dans les cas d'insuffisance de combustion. « Évidemment, conclut-il avec réserve, si les lésions musculaires étaient constantes et alors même qu'elles seraient secondaires au défaut d'oxygénation, elles devraient avoir un certain retentissement sur l'énergie de la contraction musculaire »; ainsi donc, si les lésions musculaires peuvent jouer un rôle dans la maladie et être pour quelque chose dans la production de l'un des principaux symptômes la fatigabilité, elles ne sont pas tout, ni même l'élément le plus important, car on peut les considérer comme des lésions secondaires (Kauffmann, Chvostek), et c'est ailleurs que nous devons chercher la lésion primitive qui amène le processus myasthénique.

Recherches expérimentales. — Pour aborder cette étude, il est indispensable de rappeler brièvement quelques *recherches physiologiques, cliniques* et *expérimentales* effectuées ces dernières années: j'essayerai ensuite de mettre en œuvre les matériaux qu'elles nous fournissent, mais il ne faut pas se dissi-

muler que les résultats auxquels nous allons arriver ainsi sont encore incertains et sujets à revision.

Les lésions musculaires, sur lesquelles nous avons insisté, n'expliquent pas d'une façon entièrement satisfaisante la fatigue allant jusqu'à l'épuisement et à la paralysie qui constitue le phénomène essentiel de la myasthénie. En analysant de plus près comment se produit la fatigue, nous comprendrons mieux la genèse de l'affection; je prends pour guide le résumé si clair que Marinesco[1] a donné des théories actuelles sur la fatigue. Le muscle fonctionne comme un moteur employant de l'énergie chimique emmagasinée dans certains composés organiques, tels que les hydrates de carbone, les graisses, les albuminoïdes. Après cessation de la contraction, il y a réparation des substances épuisées pendant le travail musculaire. L'étude des échanges respiratoires montre que dans le travail habituel des muscles ce sont les hydrates de carbone qui sont consommés en première ligne et leur destruction donne lieu à la formation d'acide carbonique et d'eau. Au point de vue fonctionnel, la fatigue musculaire est caractérisée par la diminution ou la perte de la contractilité; elle n'apparaît que quand le combustible du muscle, c'est-à-dire les hydrates de carbone, est consommé.

On sait de plus depuis longtemps que, pendant la fatigue, il se produit des substances très toxiques dont la plupart s'éliminent par l'urine (Ranke, Mosso, etc.).

Quelles sont donc ces substances dont l'accumulation dans le muscle réalise la fatigue? On a incriminé tout d'abord l'acide carbonique, mais les intoxications expérimentales par l'acide carbonique ne produisent la diminution de la contraction musculaire que lorsqu'il s'agit d'une concentration très élevée. On a accusé également l'acide paralactique de jouer un rôle dans la genèse de la fatigue; mais actuellement c'est l'*insuffisance d'oxygénation* qui est surtout incriminée. L'oxygène, en favorisant par oxydation la destruction des substances qui se forment par la fatigue, atténue les conséquences de celle-ci (Kronecker, Fletcher, etc.); la cause principale de la fatigue résiderait finalement dans l'accumulation de matières légèrement oxydables et les phénomènes de restauration des muscles fatigués dépendraient en première ligne de l'oxydation.

D'autre part, Weichardt, dans une série d'importantes recherches poursuivies ces dernière années, s'est attaché à montrer que la fatigue était liée à la présence d'une toxine spéciale, toxine qu'il a trouvée dans le suc musculaire des animaux fatigués; expérimentalement, cette toxine injectée produirait la fatigue et même, à haute dose, la mort; Weichardt a même pu obtenir

1. Marinesco. *Semaine médicale*, 2 septembre 1908, p. 427.

chez le cheval une antitoxine à l'aide de laquelle il aurait déterminé chez les animaux une immunité active et passive contre la fatigue. Cette toxine de la fatigue se retrouve dans l'urine des personnes fatiguées, mais non dans le sang; comme elle se forme aux dépens de l'albuminoïde des muscles, elle n'apparaît qu'au moment où toute réserve d'hydrate de carbone a disparu.

On conçoit que ces recherches de Weichardt, tout intéressantes et suggestives qu'elles soient, ont encore besoin de contrôle avant de pouvoir être appliquées à la pathogénie de la myasthénie. Cette toxine se trouve-t-elle dans les muscles des myasthéniques et dans leur urine, et dans quelles proportions? Nous l'ignorons absolument.

En tout cas, les essais de traitement faits avec l'antitoxine de Weichardt ne paraissent pas jusqu'ici avoir donné des résultats très probants, c'est ainsi qu'Oppenheim, Görner n'ont obtenu que des insuccès en traitant des myasthéniques par l'antitoxine de Weichardt.

D'autres auteurs, Kauffmann, Claude et Blanchetière se sont surtout attachés à l'étude des échanges nutritifs chez les myasthéniques: j'ai résumé leurs principales constatations dans la partie clinique de ce travail en faisant le bilan des échanges dans la myasthénie.

Kauffmann a constaté principalement que la quantité d'azote éliminé par une myasthénique à la période de mouvement était beaucoup plus considérable que dans la période de repos, comme si, pendant le travail, une cause nocive exerçait son action sur l'albumine. Tout dénote pendant la période de travail musculaire une insuffisance d'oxygénation: il y a probablement, chez le myasthénique, un trouble d'oxydation ayant pour conséquence la formation de produits intermédiaires acides, lesquels déterminent à leur tour une destruction de l'albumine. Il existe une relation très étroite entre les phénomènes de myasthénie et les troubles dans les échanges nutritifs; les uns et les autres disparaissent pendant le repos. Quant à la cause première de cette perturbation dans les échanges nutritifs, Kauffmann la place dans une altération du foie; nous verrons plus loin ce qu'il en faut penser. Ces constatations fort intéressantes de Kauffmann n'ont malheureusement été établies que sur un cas, ce qui ne permet pas encore, à l'heure actuelle, de leur accorder une portée générale. Des recherches de contrôle sont absolument indispensables.

On ne peut encore tirer des conclusions bien nettes des recherches entreprises par mes collaborateurs Claude et Blanchetière; chez deux myasthéniques ayant succombé ultérieurement (Mlle C... et Mme P...), ils ont constaté de gros troubles dans l'élimination des substances minérales et azotées et une diminution exagérée des chlorures; chez un myasthénique qui a guéri (G...), on trouvait des chiffres inverses. Dans un cas (Mlle C...), la pauvreté

des éliminations en acide urique était très remarquable, ainsi que l'élévation du coefficient azoturique qui paraissait osciller parallèlement aux variations de l'acide urique.

On comprend qu'avant de pouvoir tabler sur ces diverses recherches, il convient de les multiplier et de les pratiquer systématiquement autant que faire se pourra chez tous les myasthéniques que l'on observera.

Ces travaux, quoique encore incomplets, nous renseignent néanmoins dans une certaine mesure sur l'origine de la fatigue myasthénique qui paraît caractérisée : 1° par un trouble dans les oxydations intra-musculaires; 2° par la production d'une toxine spéciale, toxine de la fatigue.

Un argument en faveur d'un trouble dans les oxydations est fourni par Marinesco qui, ainsi que je l'ai exposé en étudiant la réaction myasthénique, obtient cette réaction expérimentalement chez une personne saine, par l'anémie ou la stase hyperémique produite au moyen d'une bande d'Esmarch appliquée au niveau du bras, c'est-à-dire en diminuant la quantité d'oxygène et l'apport des matières nutritives.

D'autre part, on peut tirer argument en faveur de l'existence d'une toxine amenant la fatigue myasthénique des recherches expérimentales et des constatations cliniques où l'on a vu des intoxications amener à leur suite des complexus symptomatiques analogues à la myasthénie; j'ai déjà dit un mot de ces intoxications en étudiant les pseudomyasthénies; je rappelle les phénomènes bulbaires transitoires observés dans le botulisme par Wildbrand et Sänger, l'asthénie et la fatigabilité musculaires amenées par l'empoisonnement par les sels de baryum (Fajerstajn), les parésies avec réaction myasthénique obtenues expérimentalement dans l'empoisonnement par la protovératrine (Boehm, Overand et Eden) ou par injection d'acide paralactique (Kauffmann).

Tous ces faits encore disparates n'ont évidemment qu'une valeur d'attente, ils montrent toutefois les rapports ou du moins les analogies qui existent entre la myasthénie et certaines intoxications.

Le défaut d'oxydation et la production d'une toxine de la fatigue sont très probablement deux phénomènes en rapport très étroit l'un avec l'autre, mais nous ignorons jusqu'ici le lien qui les unit. Les oxydations intra-musculaires s'effectuent très probablement à la faveur de ferments spéciaux, les oxydases; mais nous n'avons aucune donnée précise sur le lieu de formation de ces oxydases.

Théories glandulaires. — Cependant, il semble bien que dans la production de ces oxydases et dans celle de l'antitoxine de la fatigue, certaines glandes à sécrétion interne doivent jouer un rôle important; et ce serait en définitive une altération des glandes à sécrétion interne qui amènerait la myasthénie

par ce mécanisme entrevu mais encore hypothétique de la non-production d'oxydases et de la non-neutralisation de la toxine de la fatigue.

Cette *théorie glandulaire* de la myasthénie me paraît la plus compréhensive et, à l'heure actuelle, la plus capable d'expliquer les faits, mais il faut convenir qu'elle est encore bien obscure et imparfaite. Quelques constatations anatomiques et cliniques, quelques essais thérapeutiques nous permettent seuls de tenter un choix parmi les diverses glandes vasculaires sanguines que l'on pourrait incriminer.

Depuis les recherches de Laquer et Weigert, on a plusieurs fois été tenté d'attribuer la myasthénie à des altérations du thymus, mais la *théorie thymique* de la myasthénie est passible de bien des objections. Tout d'abord, nous sommes extrêmement mal fixés au point de vue physiologique sur la fonction de cette glande : pour certains auteurs, le thymus serait surtout en rapport avec la croissance des os et le métabolisme du calcium; quelques expérimentateurs, avec l'extrait de thymus, auraient produit une diminution de la tension artérielle (Suchla) ; les recherches manquent encore de précision et les résultats sont trop contradictoires. Anatomiquement, le thymus, je le rappelle, a été parfois trouvé lésé, plus souvent simplement soit hypertrophié, soit persistant malgré l'âge du malade. Cette persistance du thymus a été notée parfois dans des maladies bien différentes de la myasthénie, dans la maladie de Basedow, dans l'acromégalie, même dans la maladie d'Addison; de plus on ne l'a pas notée dans des observations récentes assez nombreuses où l'examen anatomique a été des plus soignés. Force nous est donc d'admettre que le thymus ne joue dans la myasthénie qu'un rôle d'importance secondaire. C'est la conclusion à laquelle arrive Chvostek; pour lui, comme d'ailleurs pour beaucoup d'auteurs, la persistance du thymus est un signe de constitution anormale, de constitution lymphatique qui peut simplement favoriser l'installation des phénomènes morbides caractéristiques de la myasthénie. C'est peut-être là vouloir rabaisser un peu trop son rôle.

D'autres glandes internes, les *parathyroïdes* ont été accusées d'intervenir dans la genèse de la myasthénie (Lundborg, Chvostek, etc.). D'après ces auteurs, la tétanie, la myoclonie, la myotonie, la paralysie agitante, la myotonie périodique, la myasthénie constitueraient un groupe de maladies dépendant d'un trouble fonctionnel des parathyroïdes. Chvostek donne comme preuves cliniques de cette théorie l'association fréquente de la tétanie et de la myasthénie avec la maladie de Basedow, ce qui indiquerait déjà que l'origine de ces deux premières maladies doit être assez proche du corps thyroïde; la relation fonctionnelle étroite qui existe entre la tétanie et la myasthénie montrerait bien que les glandes à incriminer ne peuvent être que les parathyroïdes, dont l'hypofonctionnement donnerait naissance à la tétanie et l'hyperfonctionne-

ment à la myasthénie; la cause elle-même du trouble de fonctionnement pouvant résider, soit dans les glandes parathyroïdes, soit dans les centres et dans les voies nerveuses. Mais il faut avouer que cet hyperfonctionnement des parathyroïdes dans la myasthénie est une simple vue de l'esprit des auteurs qui ne la soutiennent par aucune preuve anatomique ni physiologique. Ils se contentent simplement des raisons cliniques que j'ai énoncées plus haut; or celles-ci ne me paraissent pas très convaincantes; l'association fréquente entre la myasthénie et la maladie de Basedow ne me semble nullement une preuve que les lésions qui causent ces deux maladies soient topographiquement voisines et on a décrit dans ces derniers temps des syndrômes polyglandulaires (Rénon et Delille, Claude et Gougerot, etc.) atteignant des glandes fort éloignées les unes des autres comme l'ovaire et le corps thyroïde par exemple; d'autre part, il n'y a peut-être pas une relation fonctionnelle aussi étroite que le veulent les auteurs entre la tétanie et la myasthénie. Malgré les recherches récentes (Pepere, Alquier, etc.), nous sommes encore fort mal renseignés sur la physiologie des glandes parathyroïdes et en particulier sur les conséquences cliniques de leur vice de fonctionnement. Nous ne connaissons que par des examens anatomiques trop rares et souvent incomplets l'état des glandes parathyroïdes dans la myasthénie. Enfin, je ne saurais attacher la valeur d'un commencement de preuve aux quelques résultats heureux publiés en Italie à la suite du traitement de la myasthénie par la paragangline de Vassale.

Je retiens donc la théorie de Chvostek à cause de son originalité, mais je la considère comme une simple hypothèse qui n'a même pas un commencement de preuve et je suis bien convaincu que si les parathyroïdes jouent, ce qui demeure possible, un rôle dans la genèse de la myasthénie, il est absolument erroné de supposer que ce soient les glandes vasculaires principalement atteintes dans cette affection. Si par certains côtés la myasthénie peut être considérée comme l'antagoniste de la tétanie, c'est uniquement au point de vue clinique, car expérimentalement la tétanie trouve son expression dans la tétanie strumiprive causée par l'extirpation des glandes parathyroïdes et la myasthénie trouverait plutôt la sienne dans l'asthénie causée par l'ablation des capsules surrénales (Indemans, Marinesco).

D'autres glandes vasculaires sanguines, les *capsules surrénales*, l'*hypophyse*, le *corps thyroïde* ont été incriminées; de fait, il semble bien qu'au point de vue clinique, on observe fréquemment dans la myasthénie des groupements de signes, de véritables syndromes indiquant la participation au processus d'une ou plusieurs de ces glandes; il n'est pas rare de rencontrer un véritable *syndrome surrénal* et j'y ai insisté au point de vue clinique, syndrome constitué par l'hypotension artérielle, par la ligne blanche, par l'asthénie,

quoique l'asthénie surrénale ne soit pas identique à la fatigabilité myasthénique; le *syndrome hypophysaire* récemment mis en lumière par Rénon et Delille et caractérisé par la tachycardie, l'instabilité du pouls, l'hypotension artérielle, l'insomnie etc., semble exister parfois plus ou moins au complet (Vincent et Delille); quant au *syndrome thyroïdien*, je ne reviens pas sur ce que j'ai dit de la fréquence de symptômes basedowiens associés à la myasthénie[1]. Au point de vue anatomique, des modifications surrénales, hypophysaires, thyroïdiennes ont été assez souvent décrites; enfin, l'épreuve du traitement paraît s'être montrée favorable dans plusieurs cas, traitement surrénal (Raymond et Sicard, Claude et Vincent), traitement hypophysaire (Claude et Vincent), traitement thyroïdien (Raymond, Boudon). Mais il n'y a pas là les éléments pour édifier une théorie surrénale, une théorie hypophysaire ou une théorie thyroïdienne de la myasthénie, car les faits négatifs cliniques, anatomiques, thérapeutiques sont plus nombreux encore que les faits positifs.

Certains viscères importants ont été également mis en cause; pour le *rein*, certains auteurs ont simplement fait remarquer la coexistence fréquente de lésions rénales sans vouloir en tirer de conséquences pathogéniques, mais le foie a été tout particulièrement incriminé et une véritable *théorie hépatique* de la myasthénie a été édifiée par Kauffmann. Cet auteur fait remarquer que les symptômes de l'empoisonnement acide chez les animaux présentent de grandes ressemblances avec ceux de la myasthénie grave: or, chez l'homme, il est remarquable d'observer que l'on trouve une production d'acide considérable dans les affections du foie, particulièrement dans l'atrophie jaune aiguë. Cliniquement, dans l'urine d'un myasthénique, Kauffmann a constaté, non il est vrai d'une manière constante, mais de temps à autre des acides et des pigments biliaires; cette constatation, jointe à la diminution de l'urée qu'il a également observée, est l'indice d'un trouble fonctionnel du foie. Chez un deuxième malade, Kauffmann a constaté cliniquement une hypertrophie du foie et, dans les moments où la myasthénie était très accusée, un teint légèrement ictérique.

Mais, au point de vue anatomique, on ne trouve que bien peu de cas où il soit fait mention de lésions hépatiques (Boldt, Oppenheim, Raymond et Alquier, Marinesco). Kauffmann s'en tire en expliquant cette pénurie de lésions du foie par le peu d'attention qu'on a porté sur cet organe dans les autopsies. La maladie de la glande hépatique agirait probablement en amenant une

1. Boudon, dans sa thèse récente, insiste sur l'origine souvent thyroïdienne de la myasthénie; les arguments qu'il donne ne me semblent pas convaincants (*Thèse de Paris*, 1909, p. 93.)

intoxication et un défaut d'oxydation. On conçoit qu'il n'est pas possible d'accepter en bloc cette théorie fondée sur des recherches encore si peu nombreuses ; il semble bien, au contraire, que dans la majorité des cas de myasthénie, le foie soit peu touché; mais le point de vue de Kauffmann m'a paru assez nouveau et original pour mériter quelque développement, et peut-être le foie est-il plus souvent touché que nous ne l'avions cru jusqu'ici : c'est aux recherches futures à nous l'apprendre.

Je pourrais passer en revue toutes les glandes vasculaires sanguines, les glandes génitales, l'appareil lymphopoiétique, je trouverais pour chacune quelques arguments tirés de la clinique, de l'anatomie pathologique ou des résultats thérapeutiques obtenus, pour pouvoir les incriminer les unes après les autres dans la genèse de la myasthénie.

Ce serait une besogne bien fastidieuse, et, déjà, une première conclusion ressort des faits que je viens d'étudier, c'est qu'on ne peut accuser une glande unique d'être cause de la myasthénie.

C'est peu à peu qu'a germé l'idée d'attribuer la myasthénie au fonctionnement vicieux de *plusieurs glandes* à mesure que les recherches récentes nous ont fait connaître les syndromes pluriglandulaires et qu'un certain nombre d'investigations anatomiques et expérimentales ont montré que, dans les maladies glandulaires connues, il était exceptionnel qu'une seule glande à sécrétion interne fût seule intéressée, et que presque toujours plusieurs d'entre elles étaient touchées simultanément. Ainsi, pour prendre un exemple, la persistance du thymus, observée dans la maladie de Basedow, dans l'acromégalie et même dans certains cas de maladie d'Addison. Nous avons appris que quelques-unes de ses glandes pouvaient agir synergiquement, se suppléer mutuellement ou encore avoir des actions antagonistes, mais si la physiologie nous a donné quelques renseignements sur l'action isolée de certaines de ces glandes, nous ne savons encore que bien peu de chose sur l'action qu'elles exercent simultanément ou synergiquement.

Déjà, en 1905, Indemans émettait l'opinion que la myasthénie était provoquée par l'insuffisance des sécrétions interne set qu'on devait la placer à côté du myxœdème, de l'acromégalie, du basedowisme, de l'addisonisme. Elle serait due probablement, d'après cet auteur, à une insuffisance fonctionnelle des capsules surrénales, du corps thyroïde, de la glande pituitaire, des ovaires ou testicules, ou bien à une pénurie des cellules chromaffines qui ont été trouvées récemment, non seulement dans la substance médullaire des surrénales, mais aussi dans les ovaires. A la suite de cette insuffisance de sécrétion interne, les produits toxiques dont l'accumulation cause la sensation de fatigue ne seraient plus suffisamment neutralisés et détermineraient une asthénie du système moteur. La myasthénie serait donc un syndrome poly-

glandulaire, les glandes vasculaires étant toutes en rapport les unes avec les autres et les altérations de l'une d'entre elles se répercutant sur chacune des autres

Ce sont évidemment là des données encore assez vagues et il y aurait le plus grand intérêt à préciser celles des glandes qui paraissent toujours atteintes et celles qui ne le sont que d'une manière contingente ; il faudrait également savoir quelle est la nature des modifications glandulaires observées, hypo ou hyperfonctionnement ou bien fonctionnement vicié. Cette étude est à peine ébauchée à l'heure actuelle. Marinesco, qui dans son dernier travail a porté une attention toute spéciale à ces lésions glandulaires, conclut, avec la plus grande réserve : un certain nombre de glandes à sécrétion interne lui paraissent atteintes dans la myasthénie, les parathyroïdes, le foie, les capsules surrénales, l'hypophyse ; l'hypophyse et peut-être les parathyroïdes seraient sans doute en hyperfonctionnement.

Je considère, pour ma part, comme établie l'existence d'une viciation humorale (non-formation d'oxydases, non-neutralisation d'une toxine de la fatigue) dont l'expression clinique est le syndrôme myasthénique. Cette viciation humorale est dans un rapport très étroit avec des modifications de certaines glandes vasculaires sanguines. Je crois que plusieurs glandes vasculaires sanguines sont toujours modifiées concurremment ; j'ai tendance à penser, mais sans pouvoir l'affirmer, qu'aucune d'entre elles n'est constamment atteinte dans tous les cas. Parmi les glandes les plus souvent modifiées, je citerai la surrénale, l'hypophyse et les parathyroïdes ; la glande thyroïde et le système lymphopoiétique me semblent plus fréquemment atteints qu'on ne le dit habituellement, et je ne serais pas surpris que les glandes génitales participent parfois au processus : par contre, je serais moins porté à incriminer le foie que certains auteurs récents n'ont tendance à le faire.

Si, dans certains cas, on a trouvé la surrénale, l'hypophyse intactes, cela ne veut pas dire, à mon sens, que ces glandes ne jouent aucun rôle, mais bien qu'elles peuvent être suppléées : il y aurait, pour moi, dans la myasthénie, un trouble spécifique, particulier, de certaines fonctions glandulaires, mais non une lésion spécifique d'une ou plusieurs glandes, toujours les mêmes.

Il va de soi que nous ne savons nullement encore comment agissent ces modifications glandulaires que nous soupçonnons. Il est probable que certaines ont un effet direct, soit qu'elles produisent certaines toxines, soit qu'elle cessent de produire certaines antitoxines ; d'autres sont des lésions glandulaires indirectes qui traduisent l'action sur certaines glandes des toxines sécrétées ou non neutralisées : c'est ainsi, par exemple, que j'explique les lésions de l'appareil lymphopoiétique se révélant à l'examen du sang par une mononucléose spéciale que j'ai souvent retrouvée ; il doit donc exister, à mon avis

des lésions glandulaires traduisant l'action de la modification humorale qui cause le syndrôme myasthénique, et peut-être, parfois, ces lésions accessoires pourraient-elles ajouter quelque trait au tableau symptômatique. Quant aux toxines produites, agissent-elles directement sur le muscle ou bien indirectement par l'intermédiaire du système nerveux? J'ai dit pourquoi je ne croyais guère pour ma part à l'intervention du système nerveux; mais la question reste ouverte et il est impossible de se prononcer.

Pour ce qui est des causes de ces lésions polyglandulaires qui me paraissent être à l'origine de la myasthénie, je les crois fort banales, aussi bien au point de vue étiologique qu'au point de vue anatomique. C'est le trouble physiologique qui est spécifique, mais ce trouble peut être amené par les causes les plus variées ; la nature de la lésion n'aura d'importance que pour l'évolution ultérieure de la maladie, différente, selon qu'il s'agira d'une lésion à marche aiguë ou chronique, à tendance progressivement envahissante ou susceptible de rétrocéder; je crois que des lésions infectieuses aiguës, subaiguës ou chroniques, des scléroses, des néoplasmes, etc., peuvent amener ce trouble dans le fonctionnement glandulaire, il suffit que la lésion touche d'une façon élective certains groupes de glandes; ainsi s'expliquerait le rôle qu'on a pu faire jouer dans la genèse de la myasthénie aux infections et aux intoxications les plus variées. Je crois, enfin, que le rôle du surmenage que j'estime fort important, — je l'ai retrouvé chez plus de la moitié de mes malades, — s'expliquerait bien ainsi : le malade se trouverait en état d'équilibre instable, à la suite de lésions glandulaires antécédentes; en bonne santé apparente et pouvant neutraliser ou éliminer certaines toxines de la fatigue, si elles sont produites en quantité modérée, sous l'influence du surmenage, les toxines étant produites en quantité trop abondante, la myasthénie apparaîtrait. La principale objection à cette théorie, c'est la marche de la maladie par à-coups, avec des aggravations suivies de rémissions brusques et considérables; une pareille évolution se comprend mal avec des lésions glandulaires, qu'on a tendance à considérer a priori comme définitives. Je crois que cette difficulté n'est pas insoluble ; il est permis de supposer que les suppléances qui s'établissent de glande à glande peuvent expliquer en partie les améliorations, de même que les aggravations soudaines se conçoivent avec l'état d'équilibre instable dans lequel se trouve toujours le malade, même presque guéri en apparence, équilibre que peut rompre la moindre cause occasionnelle (léger effort, auto intoxication bénigne, etc.).

Sans dissimuler quelle part a l'hypothèse dans ce raisonnement, je crois, en conclusion, qu'on peut, à l'heure actuelle, considérer la myasthénie comme un *syndrome polyglandulaire spécifique par la fonction qui est troublée*, c'est-à-dire par sa *physiologie*; mais ce syndrome n'est *nullement spécifique par ses*

localisations glandulaires, par ses lésions anatomo-pathologiques, par son étiologie.

Je ne veux pas dire par là que je partage l'avis de Leclerc et Sarvonat qui ont défendu avec talent l'idée que la myasthénie n'est qu'un syndrome banal, presque un symptôme. En aucune manière : je crois que si nosologiquement la myasthénie n'a pas la valeur d'une maladie autonome à proprement parler, puisqu'elle n'en présente ni l'étiologie unique, ni les lésions toujours de même type et localisées sur les mêmes organes, elle représente, au point de vue clinique, la viciation d'un mécanisme glandulaire physiologiquement spécifique et n'est pas plus banale que tel autre syndrome glandulaire, l'acromégalie par exemple ; il peut en exister sans doute des formes frustes, larvées, atténuées ; cela n'enlève rien à l'originalité du syndrome.

En résumé, le symptôme capital de la myasthénie, la fatigabilité, correspond (je ne dis pas est dû), à une *lésion musculaire* : correspond il, en même temps, à des modifications cellulaires des noyaux gris centraux, cela est possible, mais, en tous cas, impossible à mettre en lumière avec nos techniques actuelles.

La lésion paraît être, le plus souvent, de nature toxique et traduire l'existence d'une viciation humorale : qu'il s'agisse d'un défaut de formation des oxydases, d'un défaut de production de l'antitoxine de la fatigue.

L'altération de plusieurs glandes vasculaires sanguines, agissant les unes synergiquement ou simultanément, les autres à titre d'antagonistes, joue certainement un rôle dans ce processus ; mais il est bien difficile, à l'heure actuelle, de dire quelles sont les glandes qui peuvent être atteintes et quel est le rôle respectif de chacune d'elles.

Ces troubles glandulaires, qui sont physiologiquement spécifiques, reconnaissent comme origine les causes les plus variées, toxiques, infectieuses, néoplasiques.

Il est impossible d'arriver à une conclusion plus précise, tant que l'on ne connaîtra pas mieux, d'une part, le fonctionnement isolé et surtout simultané des glandes à sécrétion interne, et d'autre part, les troubles de sécrétion et les lésions anatomiques qu'elles présentent au cours de la myasthénie.

CHAPITRE IX

Traitement

SOMMAIRE

Traitement symptomatique. — Contre l'asthénie : repos au lit, toniques et reconstituants. L'électricité et le massage sont inutiles, parfois nuisibles.

Contre les complications ; les troubles de la déglutition sont particulièrement à craindre ; dangers de l'introduction de la sonde œsophagienne.

Traitement pathogénique. — Il en est encore à la phase d'expérimentation. L'antitoxine de la fatigue : résultats thérapeutiques médiocres. La méthode opothérapique : paragangline de Vassale ; surrénale ; thyroïde, etc., il vaut mieux associer plusieurs glandes.

Les indications des glandes à employer seront tirées des signes d'insuffisance glandulaire constatés cliniquement.

Un *traitement étiologique* ne paraît guère applicable. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de *prophylaxie* de la myasthénie, mais après guérison ou rémission de la maladie, on essayera d'éviter une récidive ou une rechute : supprimer au convalescent toute cause de fatigue ou d'intoxication, et cela pendant un long espace de temps.

Le traitement de la myasthénie ne peut être, à l'heure actuelle, qu'ébauché, vu l'ignorance absolue où nous étions jusqu'à ces derniers temps de la nature intime, de la cause même des lésions de cette affection ; il était, jusqu'ici, purement symptomatique ; ce n'est que depuis peu qu'il s'essaye à être étiologique et pathogénique.

Le *traitement symptomatique* doit s'attaquer, avant tout, au principal symptôme de la maladie, c'est-à-dire à la fatigue ; le meilleur remède est le repos au lit, qu'il ne faudra pas hésiter à exiger complet si la maladie est un peu sévère ; le malade ne fera que les mouvements strictement nécessaires ; il ne lira pas ; on lui donnera des aliments n'exigeant aucun effort de mastication, par très petite quantité ; les repas seront séparés par de longues poses de repos.

A ce repos, il peut convenir d'ajouter une médication tonique et reconsti-

tuante; les arsenicaux, la lécithine, les glycérophosphates trouvent ici leur indication.

L'électricité, qu'on avait préconisée au début, est une arme à deux tranchants; comme Oppenheim, je la crois souvent plus nuisible qu'utile: un peu de galvanisation centrale me paraît suffisante. Stcherbak, dans un cas récent, aurait obtenu une amélioration par la d'arsonvalisation; la méthode aurait à tout le moins l'avantage d'être inoffensive, il y aurait donc intérêt à l'essayer dans d'autres cas. Le massage ne donne pas de résultats bien appréciables (Murri); il faut le réserver aux cas accompagnés d'atrophie musculaire.

Certaines complications nécessitent une thérapeutique particulière: la diplopie pourra être corrigée par des verres appropriés; les troubles accentués de la déglutition constituent parfois un danger redoutable: la chute de parcelles alimentaires dans les voies aériennes, la pneumonie de déglutition sont à craindre: l'introduction de la sonde œsophagienne, toujours délicate dans ces cas, peut être dangereuse et amener des crises asphyxiques, aussi faudra-t-il ne s'en servir qu'en dernier recours, essayer autant que possible d'alimenter le malade par très petites quantités à la fois, à la suite d'un sommeil qui l'a reposé.

Au fond, c'est là surtout un traitement hygiénique.

On a tenté de faire davantage ces dernières années et on a essayé un *traitement pathogénique*.

On s'est adressé aux causes supposées de la fatigue myasthénique: Weichardt a préparé une antitoxine de la fatigue; elle a paru jusqu'ici donner peu de résultats, du moins chez l'homme (Oppenheim, Görner).

Kauffmann, partant des idées théoriques que j'ai exposées en étudiant la pathogénie de la myasthénie et constatant chez les malades la destruction d'albumine et le défaut d'oxygénation au niveau des muscles, conseille un régime alimentaire excessivement riche en albumine, de fréquentes inhalations d'oxygène et même l'injection sous-cutanée d'oxygène.

Les lésions constatées ou supposées des glandes à sécrétion interne ont amené à essayer de nombreux *traitements opothérapiques* et l'on peut dire que toutes les glandes isolées ou associées, sous forme de poudres ou d'injections, ont été essayées. La poudre de parathyroïde ou plutôt la paragangline de Vassale aurait donné des succès à quelques expérimentateurs italiens (Galvagni, P. Fabris). La surrénale semble avoir amené, dans certains cas, des résultats favorables (Raymond et Sicard). Vincent et Delille ont obtenu un succès à la suite de l'ingestion de poudre d'hypophyse associée à la poudre d'ovaire. La thyroïde a été employée avec succès soit seule, soit associée au thymus (Goldflam) ou à la surrénale (Buzzard): Kauffmann conseille la spermine. Il serait fastidieux de prolonger cette énumération.

Pour ma part, voici le bilan thérapeutique des cas que je publie ici ; d'abord, les *cas défavorables* : chez B..., avec de l'adrénaline, puis de la spermine en injections, il s'est produit une légère amélioration suivie d'une rechute qui a amené la mort du malade. L'état de Mlle C..., malgré un traitement combiné de poudre de thymus, de surrénale et d'ovaire est resté stationnaire avec tendance à l'aggravation. Chez Mme P..., le traitement de poudre de surrénale et d'hypophyse associées n'a pu enrayer la marche progresssive des accidents et la malade a succombé.

Puis les *cas douteux* : A...., traité alternativement par la surrénale et par le thymus, semble avoir retiré de bons effets de la médication surrénale, je n'oserais pourtant pas affirmer qu'elle soit pour quelque chose dans sa guérison ; j'en dirai autant de L.... qui a pris régulièrement de la poudre de surrénale et de thyroïde, parfois de la poudre de ganglion lymphatique ; bien que sa tension artérielle soit remontée à la suite du traitement surrénal, cette augmentation de tension disparaissait toujours très peu de temps après cessation du traitement, et je suis convaincu que le malade aurait guéri spontanément. De même pour S..., qui s'est amélioré à la suite d'un traitement surrénal, je ne suis pas sûr qu'il y ait relation de cause à effet entre le traitement et l'amélioration constatée.

Restent *deux cas plus favorables* : chez Mme D..., sans avoir obtenu encore une guérison complète, il semble bien que le traitement surrénal ait été suivi par deux fois d'une amélioration nette ; et surtout G..., traité d'abord sans succès par la poudre de corps thyroïde, me paraît avoir tiré un réel bénéfice de l'opothérapie surrénale et je crois fermement que le traitement a été pour quelque chose dans sa guérison rapide.

En résumé, en face d'un cas de myasthénie, outre le repos et le traitement hygiénique qu'il faut toujours prescrire, j'estime que nous ne devons pas négliger la méthode opothérapique. L'embarras commencera lorsqu'il faudra décider quelle méthode opothérapique employer : c'est ici que nous guidera la recherche des signes d'insuffisance glandulaire sur lesquels j'ai insisté : s'il y a hypotension et phénomène de la ligne blanche, ce sera une indication à donner de la surrénale ; l'existence de tachycardie, d'instabilité du pouls avec hypotension commandera la poudre d'hypophyse ; s'il s'agit d'une femme mal réglée, un peu obèse, il y aura intérêt à y associer de la poudre d'ovaire ou plutôt de corps jaune. Il ne faut pas craindre de tâtonner un peu et surtout d'associer ensemble plusieurs glandes.

D'autre part, il convient de se montrer prudent, de bien surveiller chez son malade les effets du traitement, et de ne pas oublier que ces poudres de glandes sont souvent très actives et très toxiques et qu'il est dangereux d'ajouter une nouvelle intoxication à celle dont le processus myasthénique est l'expression.

Enfin, il serait bon de pouvoir faire un *traitement étiologique* et de viser le processus morbide qui a amené les lésions glandulaires, mais dans la grande majorité des cas, ou bien cette cause nous échappe, ou bien il s'agit d'une affection trop ancienne pour être influencée par nos moyens thérapeutiques. Pourtant, dans quelques cas où la syphilis était en jeu, le traitement spécifique aurait donné des succès (Devic et Roux, Charpentier).

La *prophylaxie* de la maladie n'est guère possible : elle éclate brusquement sans que rien n'annonce sa venue : tout au plus, peut-on recommander aux malades, dans la convalescence des grandes intoxications, des maladies infectieuses sévères, particulièrement de la grippe, de garder un repos prolongé et d'éviter tout surmenage.

Si la myasthénie a guéri, le traitement prophylactique s'impose pour éviter les rechutes si fréquentes.

Le repos presque absolu, le séjour à la campagne doivent être prescrits au moins pendant les premiers mois qui suivent la guérison ; plus tard, on peut se relâcher un peu de cette rigueur, mais il est absolument indiqué d'éviter toute grande fatigue : on connaît particulièrement l'influence néfaste de la grossesse et de l'allaitement ; il faut également éviter soigneusement toute cause d'auto-intoxication. Pendant plus d'un an, même après guérison absolue, le myasthénique doit se considérer comme un convalescent et agir en conséquence.

La thérapeutique de la myasthénie est, on le voit, encore assez peu avancée, mais, telle quelle, on ne doit pas la négliger et le traitement opothérapique, en particulier, doit toujours être essayé ; outre le bénéfice que le malade en tire, au point de vue expérimental les résultats obtenus peuvent nous aider à pénétrer la nature intime de l'affection ; mais dans la myasthénie, plus encore que dans toute autre maladie, il faut soigneusement éviter le raisonnement *post hoc, ergo propter hoc*, et ne pas attribuer, sans des raisons sérieuses, à une médication opothérapique une amélioration qui lui succède mais peut très bien n'être qu'une coïncidence.

Bibliographie[1]

Abrikosow (A.-J.). Über einem Fall von Myasthenischer Paralyse nach Influenza. (*Medicinskoje*, Ob. n° 1, 1902 et *Med. Wochenschr.*, 1903, n° 9, p. 91.)

Albertoni. Sulla Malattia di Erb (myasthenia gravis). (*Bullet. delle scienze med. di Bologna*, 1906, VI, p. 53.)

Albertoni. Sur un cas de maladie d'Erb. (*Policlin. sez. pratica*, 27 mai 1906.)

Albertoni. Épuisement de l'activité sensorielle et motrice. (*Arch. italiennes de biologie*, 30 septembre 1906.)

Algyogyi. Fall von Myasthenia. (*Wien. Klin. Woch.*, 1905, p. 442.)

Algyogyi. Myasthenia. (*Gesellsch f. inn. Mediz. u. Kinderh. in Wien*, 11 nov. 1909, voir *Wien, Mediz. Woch.*, 27 nov. 1909, p. 2811.)

Amantini. Morbo di Erb. (*Gazz. deg. osped.*, 1905, n° 76.)

Auerbach. Myastenische Paralyse. (*Arch. f. psych.*, 1902, B^d 35, Heft 2 et 3.)

Barnes (Stanby). Myasthenia gravis. (*Brit. Med. Journ.*, 1907, I, p. 625.)

Batten (F.) et Fletscher (H.-M.). A case of Myasthenia gravis with autopsy. (*Saint-Bartholem. Hosp. Rep.*, 1900, vol. XXXVI.)

Batten (F.). Some unusual symptoms in Myasthenia. (*Clin. J. London*, 1908-1909, p. 318.)

Beevor. A case of Myasthenia gravis. (*Brain*, p. 409, 1906.)

Berger. Fall von Myasthenia paralytica. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, n° 51, 1903.)

Bielchowski. Augensymptome bei Myasthenia. (*Münch. Med. Wochenschr.*, 1904, n° 51.)

Bini (G.). Sulla malattia di Erb-Goldflam. (*Policlin.*, 1906, vol. XIII, sez. pratic., p. 1089.)

Bizzari (U.). Sur un cas de maladie d'Erb-Goldflam. (*R. Accadem. dei Fisiocritici in Siena*, 28 mars 1909, voir *Policlin. sez. pratica*, 1909, n° 28, p. 820.)

Boldt. Über einen Fall von myasthenischer Paralyse. (*Monatsschr. f. Psych. und neur.*, janv. 1906.)

Bonnier. Schéma bulbaire. (*Revue neurolog.*, 1904, n° 19.)

Booth (A.). Relation d'un cas de myasthenia gravis pseudoparalytique, avec examen anatomique négatif. (*Journ. of nerv. and ment. dis.*, 1908, n° 11.)

Borgherini (A.). Über myasthenia gravis. (*Jahrbuch. f. Psych.*, 1906, B^d 27, h. 3, p. 373.)

Borgherini (A.). (*Acad. med. di Padova*, 15 mars 1907. — *Neurolog. Centralbl.*, 16 mai 1907.)

Bornstein. Asthenia paroxysmalis. (*Neurolog. Centralbl.*, 1905, n°s 15 et 16.)

Boudon. La Myasthénie grave. (*Thèse de Paris*, juillet 1909.)

Bramwell. Myasthenia gravis. (*The Scott. med. a. surg. Journ.*, vol. VIII, n° 5, p. 380.)

Brissaud et Bauer. Syndrôme de Basedow associé à une paralysie bulbospinale. (*Soc. de neurologie de Paris*, 1er décembre 1904.)

Brown (Sanger). Myasthenia gravis. (*Med. Rec. New-York*, 1900. — *Chicago medic. Rec.*, sept. 1901.)

Bruns (L.). Die myasthenische Paralyse vom Standpunkt des ärztlichen Sachverständigen. (*Aus Aerztl. Sachverständ. Ztg*, 1905, n°s 14 et 15.)

Buck (de). Syndrôme d'Erb. (*Journal de neurologie de Bruxelles*, 1900.)

1. La bibliographie antérieure à 1900 est complètement faite dans l'excellente monographie d'Oppenheim : *Die Myastenische Paralyse* (Berlin, 1901, chez Karger). J'ai cité ici quelques publications qui ne s'y trouvent pas signalées.

Buck (de) et Broeckaert. Un nouveau cas d'hypokinésie asthénique ou syndrome d'Erb. (*Bulletin de la Soc. de méd. ment. de Belgique*, déc. 1901 et *Belgiq. med.*, I, p. 257-265.)

Buck (de). Un cas de pseudo-paralysie bulbaire. (*Belgiq. med.*, 1905, p. 4.)

Buist (J.-T.) et Wood (E.-G.). Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1901, p. 1230.)

Burr. Myasthenia gravis with autopsy. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1905, n° 3.)

Burr et Mac Carthy. Asthenic bulbar pulsy. (*Americ. Journ. of medic. Sciences*, 1901, vol. CXXI, p. 46.)

Burr et Stahl. A case of bulbar myasthenia with autopsy. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1904, p. 549.)

Buzzard. The clinical history and post mortem examination of 5 cases of myasthenia gravis. (*Brain*, 1905, p. 438.). — Myasthenia gravis. (*Brit. med. Journ.*, 1905, p. 1092.)

Bychowski. Ptosis und Myasthenie. (*Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1902, vol. XXII, n°s 3 et 4.)

Campbell et Bramwell. Myasthenia gravis. (*Brain*, 1900, p. 277.)

Cappuzo (Zaccaria). Contributo allo studio delle miastenie di origine nervosa periferica. (*Gaz. deg. osped. e dell. clin.*, 1908, n° 146.)

Charpentier (A.). Myasthénie bulbospinale chez un tabétique; guérison de l'asthénie. (*Soc. de neurolog. de Paris*, 8 nov. 1906.)

Chvostek (E.). Myasthenia gravis und Epithelkörper. (*Wien. Klin. Woch.*, 9 janv. 1908.)

Chvostek. Myotonie mit Muskelatrophie und Myasthenia. (*Mitt. d. Gesellsch. f. inner. Med. u. Kind. in Wien*, 1909, VIII, p. 68.)

Clark (Pierre). A case of myasthenia gravis. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1904, p. 665.)

Clarke (I.). Two cases of myasthenia gravis. (*Bristol med. chir. Journ.*, déc. 1905.)

Claude (H.). Paralysie bulbaire asthénique *in Traité de médecine de Brouardel et Gilbert*, 1904, vol. IX.

Claude (H.) et Vincent (Cl.). Un cas de myasthénie bulbospinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale. (*Soc. neurol. de Paris*, juillet 1908.)

Claude (H.) et Gougerot. Les syndromes d'insuffisance pluriglandulaire. (*Rev. de médecine*, 1908, 10 octobre.)

Claude (H.) et Vincent (Cl.). Seconde présentation d'un cas de myasthénie bulbospinale. (*Soc. de neur. de Paris*, 3 déc. 1908.)

Claude (H.) et Blanchetière. Recherches sur les troubles de la nutrition dans quelques maladies du système nerveux, 2e mémoire. (*Journ. de physiol. et de path. génér.*, janv. 1909, p. 87.)

Coley (T.-L.). A rapidly fatal case with Symptoms suggesting Myasthenia gravis. (*Journ. of ner. and ment. Dis.*, 1906, p. 275.)

Collier. Muscles in progressive bulbar paralyse. (*Rev. of neur.*, août 1903.)

Colman. Case of myasthenia gravis with Prominent Bulbar Symptoms. (*Brain*, 1904, p. 434.)

Csiky. Ueber ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica mit positiven Muskelbefund. (*Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1909, Bd XXXVII, h. 3 et 4, p. 175.)

Curschmann et Hedinger. Uber Myasthenia bei sexualen Infantilismus nebst Untersuchungen uber die myastenische Reaction. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1906, p. 578.)

Dejerine et Thomas. Un cas de paralysie bulbaire asthénique suivi d'autopsie. (*Congrès international de neurologie*. Paris, 1900.)

Delille (A.) et Vincent (Cl.). Myasthénie bulbospinale traitée par l'opothérapie (hypophyse et ovaire); amélioration considérable, rapide et progressive. (*Soc. de neurol. de Paris*, févr. 1907.)

Diller. A case of myasthenia gravis complicated by angioneurotic edema. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, avr. 1903.)

Dodd et Woodwark. Rapid general myasthenia gravis. (*Lancet*, 1905, 17 juin.)

DORENDORF. Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica mit acutem Verlauf. (*Deutsch. Med. Woch.*, 1902, p. 912.)

DOWN (E.). Myasthenia gravis. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1902, n° 2.)

DOWNAROWICZ (E. DE). (*Monatsschrift. f. Psych. und Neur.*, 1899.)

DRUMMOND (D.). Myasthenia gravis. (*Univ. Durham Coll. Med. Gaz.*, 1907, p. 81.)

DUPRÉ et PAGNIEZ. Myasthénie généralisée hypotonique. (*Soc. de neurolog. de Paris*, fév. 1902.)

DUPRÉ et PAGNIEZ. Myasthénie hypotonique mortelle. (*Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, 1905, p. 247.)

DZIEMBOWSKY. Ein Fall von Myasthenia gravis. (*Now. lekarsk. Poznan.*, 1903, n° 4.)

EDINGER. Die Aufbrauch Krankheiten des Nervensystems. (*Deutsch. Med. Woch.*, 1904, n°s 45, 49, 52; 1905, n°s 1, 4.)

ELIAS. De asthenische verlamm. (*Med. Werkbl. Amsterdam*, 1903-1904.)

EMBDEN. (*Münch. Med. Wochensehr.*, 1902, p. 729.)

FABRIS (Pietro). Un cas de maladie de Erb. (*Riforma medic.*, 1908, n° 36.)

FAJERSTAIN (J.). Poliencephalitis, sogenannte Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund und Myasthenie. (*IX Congress. poln. Aerzte in Krakau*, 1900.)

FAJERSTAJN (J.). Beiträge zur Kenntniss der Myasthenie und der verwandten Symptomencomplex. (*Tubingen*, 1902, 55 p., chez J. Pietzker.)

FAZIO. *Riforma Medica*, 1902.

FERRANNINI. Chorée, épilepsie et myasthénie. (*Rif. med.*, 1903.)

FINIZIO. *Riform. medic.*, 1901.

FINLAYSON. *Brain*, 1902, vol. LI.

FINLEY (F.-G.). Myasthenia gravis. (*Montréal med. Journ.*, 1902, p. 498.)

FLESCH. Myasthénie grave pseudoparalytique. (*Soc. de médecine int. et de thérapeutiq. infant. de Vienne*, 12 mars 1908.)

FLORA. Sull'importanza pratica della reazione elettrica miastenica. (*XIIe Congrès de med. int., Rome*, 1902. — *Riv. crit. di clin. med.*, 1902, n°s 11, 13.)

FONTANEL (Pierre). Observations inédites d'asthénie motrice bulbospinale. Essai de nosographie et de physiologie pathologique. (*Thèse de Lyon*, 1905.)

FRANCHINI. (*Tesi di Firenze*, 1903-1904.)

FRANK (Mortimer). Myasthenia gravis, with special Reference to ocular Symptoms. (*The Americ. Journ. of med. sciences*, 1905, p. 598.)

FRUGONI (Cesare). Il Morbo Erb-Goldflam è un'affizione muscolare. (*Riv. crit. di clinic. med.*, 1907, n°s 37, 39.)

FRUGONI. Della Myasthenia gravis. (*Riv. crit. di clinica medica*, 1908, p. 604.)

FRUGONI. La Myasthénia gravis. (*Presse médicale*, 1910, n° 27, p. 238.)

FRUGONI. Della miastenia grave et della patogenesi miopatica dei suoi sintomi principi. (*Riv. crit. di clinic. med.*, 1910, n°s 12, 13, 14, p. 186, 201, 215.)

FUCHS. Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Verein f. Psych. und Neur. in Wien*, 13 janv. 1903. — *Wiener Klin. Woch.*, 1903, p. 513.)

FUCHS. (*Wien. Klin. Woch.*, 1904, p. 1423.)

FUCHS. Ueber Myasthenia. (*Wien. Klin. Woch.*, 1906, p. 389.)

FUCHS (Alfred). (*Verein f. Psych. u. Neur., Wien*, 9 mars 1909. — *Wien. klin. Woch.*, 1909, p. 796).

GALVAGNI. Miastenia. (*Rif. medic.*, 1904, n° 30.)

GIESE et SCHULZE. Zur Lehre von der Erbschen Krankheit. (*Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1900, p. 45.)

GOLDFLAM. Asthenische Lähmung. (*Medycyna*, 1902, n°s 1, 2. — *Neurolog. Centralbl.*, 1902, n°s 3, 14.)

GOLDSTEIN. Intermittierendes Hinken eines Beines, eines Armes, der Sprach, Augen und Kehlkopfmusculatur. Intermittierendes Hinken oder Myasthenie? (*Neurolog. Centralbl.*, 1908, p. 754.)

GÖRNER (J.). Klinische Beobachtungen über Myasthenie. (*Inaug. dissert. Leipzig*, 1906.)

GOWERS (W.). Further Remarks on myasthenia. (*Brit. med. Journ.*, 1902, I, p. 1323.)

Gowers (W.). Myasthenia and ophtalmoplegia. (*Brit. med. Journ.*, 1902, n°s 2160 et 2161. — *Deutsch. med. Woehensehr.*, 1902, n°s 16, 17.)

Gowers (W.) Pseudomyasthenia of toxic origin. (*Rewiew of Neur. and Psych.*, 1908.)

Grocco. (*Lezioni di eliniea medica.* vol. I. Vallardi, 1906.)

Grosz. Functionelle Bulbärparalyse. (*Arch. f. Kinderheilk.*, 1902, vol. XXXIV, h. 1 et 2.)

Grund (G.). Ein auf Rumpf und Extremitäten beschränkte Fall von Myasthenia gravis. (*Deutsch. Zeitsehr. f. Nerv.*, 1907, vol. XXXIII, h. 1 et 2.)

Grund (G.). Die Abkühlungsreaction des Warmblutermuskels und ihre klinische Ähnlichkeit mit der Entartungsreaction. (*Deutseh. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, XXXIIIe vol., h. 3 et 4.)

Guillain (G.). La paralysie bulbaire asthénique. (*Traité Charcot-Bouchard-Brissaud*, 2e édition. Paris, 1904, IXe vol. p. 537.)

Gustoni et Lombi. Un nuovo caso di malattia di Erb. (*Polielin.*, 1900, p. 468.)

Guthrie. On a case of myasthenia gravis pseudoparalytica. Death. Necropsy. Remarks. (*Laneet*, 1901, p. 393.)

Guthrie. Asthenic bulbar paralysis. (*Brit. med. Journ.*, 1906.)

Hall (Arthur). A case of asthenic bulbar paralysis. (*Brain*, 1900, p. 337.)

Harris. Post-diphteritic chronic bulbar paralysis and its Distinction from Myasthenia. (*Brain*, 1904, n° 104.)

Hedinger (Max). Uber Myasthenie bei sexualem Infantilismus, nebst Untersuchungen über die myasthenische Reaction. (*Inaug. dissert. Tübingen*, janv. 1907.)

Henneberg. Typhus unter dem Bilde acuter Bulbärparalyse. (*Mittheil. aus den Hamburger Stats-krankenaust.*, 1903-1904, VIII.)

Henneberg. Combinierte Systemerkrankungen mit Bulbärparalyse. (*Monatsschr. f. Phys. und Neur.*, XVI, h. 4.)

Heversh. Ein Fall von hereditärer partieller Myasthenia. (*Verein der Böhm. Aertz. in Prag*, 1903, 9 nov.)

Hey (J.). Zur Kasuistik der Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Münch. medic. Woehensehr.*, 1903, p 1867.)

Hingston et Stoddart. Acute myasthenia gravis. (*Brain*, 1902, p. 737. — *Laneet*, 15 mars 1902.)

Hirsch. Fall von Myasthenia gravis. (*Neurolog. Centralbl.*, 1906, p. 780.)

Hödlmoser. Beitrag zur Klinik der myastenischen Paralyse. (*Zeitsehr. f. Heilk.*, 1902, p. 279.)

Hoffmann (Aug.). Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica. (*Münch. Mediz. Woeh.*, 1904, p. 1027.)

Hoogh (G.-H.). A case of Myasthenia gravis in special Relation to Eye an throat conditions. (*Australasian med. Gaz*,, 1906, p. 184.)

Hun, Blumer et Streeter. Myasthenia gravis. (*Albany med. Journ.*, janv. 1904.)

Hunter (Walter R.). Case of asthenic bulbar paralysis (myasthenia gravis). (*Laneet*, II, 1901, p. 1580.)

Indemans. Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Nederl. Tijd. v. geneesk.*, 1905, p. 503, 512.)

Ingelrans. La myasthénie bulbospinale. (*Echo médic. du Nord*, 1906, p. 529.)

Jacoby. A case of asthenic bulbar paralysis. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, septembre 1902.)

Johnston (G.). Myasthenia gravis with double ptosis and diplopia. (*Brain*, 1906, p. 297.)

Joly. Paralysie bulbaire asthénique. (*Lyon médic.*, 1902, p. 835.)

Josserand. Paralysie asthénique d'Erb. (*Soc. des seiences méd. de Lyon*, 20 févr. 1901.)

Kauffmann. Stoffwechseluntersuchungen bei einem Falle von myasthenischer Paralyse. (*Monatssch. f. Psych.*, 1906, p. 299.)

Kauffmann. Zur Pathologie des Stoffwechsels bei Myasthenie. (*Zentralbl. f. die ges. Phys.*, 1906, p. 593.)

Kauffmann (Max). Uber einen Fall von Myasthénie. (*Journ. f. Psych. u. Neur.*, 1909, XIV, heft 5 et 6.)

Kètly (L.). Uber die myasthenische Lähmung der Medulla oblongata. (*Pester Med. Presse*, 1905, p. 1093.)

Kétly (L.). Über die myastenische Paralyse im Anschluss an zwei Fälle. (*Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1906, p. 241.)

King (J.-C.). Myasthenia gravis. (*Med. Age*, 1905, n° 24.)

Klippel et Villaret. Asthénies et atrophies myopathiques. (*Arch. gén. de méd.*, 1906, n° 7.)

Knoblauch. Demonstration von Muskelpräparaten in einem Falle von Erbschenkrankheit. (*Congrès de Neurol. de Baden-Baden*, mai 1906 et *Neurol. Centralbl.*, 1906, p. 635.)

Knoblauch. La nature de la myasthénie et la signification des fibres musculaires pâles en pathologie humaine. (*Aertzlich. Verein in Frankfurt am Main*, 1908, 2 mars, *Deutsch. Med. Woch.*, 1908, p. 949, et *Frankfurter Zeitschr. für Patholog.*, 1908, Bd II, h. 1.)

Kohn. Myasthenia gravis pseudoparalytica und gravidität. (*Prager Med. Wochen.*, 1903, p. 242.)

Kollarits (J.). Der Myasthenische Symptomencomplex. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1902, vol. LXXII, h. 2.)

Köllner (J.). Zwei Fälle von Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Inaug. dissert*, *Berlin*, 1904.)

Komoto. A case of asthenic bulbar paralysis. (*Nippon gankwa gakukwai Zasohi*, 1905, p. 469.)

Korn-Mursa. Poliencephalitis superior. (*Inaug. dissert. Berlin*, 1903.)

Krauss (W.). Asthenic bulbar paralysis. (*Buffalo méd. Journ.*, 1901, p. 416.)

Krogh (M.). Bulbar paralyse unden anatomisk fund. (*Norsk magazin for Laegevidensk.*, 1906, p. 1184.)

Laignel-Lavastine et Boudon. Un cas d'asthénie grave d'Erb-Goldflam, avec autopsie. (*Soc. neurol. de Paris, réunion anatomique*, 13 mai 1909.)

Lange. Ein Fall von myasthenischer Paralyse. (*Münch. med. Woch.*, 1902, p. 1483.)

Laquer. Über Myasthenie. (*Centralbl. f. Nerven.*, 1901, p. 439.)

Laquer et Weigert (C.). Beiträge zur Lehre von der Erbschen Krankheit. (*Neurolog. Centralbl.* 1901, n° 13.)

Launois, Klippel et Villaret. Myasthénie bulbospinale. (*Soc. de neur. de Paris*, 1905, février.)

Lawford (J.-B.). A case of Myasthenia gravis. (*Tr. opht. Soc. u. Kingsdom London*, 1904, p 333.)

Leclerc. Paralysie asthénique bulbospinale. (*Gaz. hebd. de médecine*, 1901, p. 1253.)

Leclerc et Sarvonat. Myasthenia gravis. Quelle place donner en nosographie à la maladie d'Erb-Goldflam? (*Rev. de médec.*, 1905, p. 862.)

Léon (de). Contribution à l'étude de la paralysie myasthénique. (*Nouv. Iconogr. de la Salpêtr.*, 1904, n° 4. — *Riv. med. del Uruguay*, 1905, n° 6.)

Levi (Ettore). Radiologische Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des Herzens und des Zwerchfells bei Myasthenia gravis. (*Wien. Klin. Rundsch.*, 1906, n° 14.)

Levi (Ettore). Contributo clinico alla conoscenza del morbo di Erb-Goldflam. (*Riv. di pathol. nerv.*, 1906, XI.)

Levi (Ettore). Il morbo di Erb-Goldflam è un' affezione puramente muscolare? (*Riv. crit. di clin. med.*, 1909, n°s 11, 12.)

Levi (Hugo). Myastenia gravis pseudoparalytica. (*Aerzl. Ver. in Stuttgart*, 1er juillet 1909; *Deutsche Mediz. Woch.*, 1910, 17 févr., p. 343.)

Liefman. Asthenische Bulbärparalyse, mit Sectionsbefund. (*Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1902, vol. XXI, heft 3, 4.)

Link. Muskelpräparate von einem Fall von Myasthenia gravis. (*Neurol. Centralbl.*, 1902, p 638.)

Link. Beiträge zur Kenntniss der Myasthenia gravis mit Befund von Zellherden in zahlreichen Muskeln. (*Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1903.)

Loeser. Myasthenie und Basedow. (*Zeitschr. f. Augenheilk.*, 1904, vol. XII, heft 2.)

Long et Wiki. Un cas de syndrôme d'Erb suivi d'autopsie. (*Rev. méd. de la Suisse romande*, 20 juillet 1901.)

Lorenzi (de). La reazione miastenica e la sua simulabilita. (*Tesi di laurea, Firenze*, 1904-1905.)

Lundborg (H.). Spielen die glandulae Parathyréoïdae in der menschlichen Pathologie eine Rolle? (*Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1904, p. 217.)

Lunn (J.-R.). A case of myasthenia gravis? (*Th. clin. Soc. London*, 1906, p. 219.)

Lutzenberger. (*Annali di Nevr.*, 1904, n° 12.)

MAC CALLUM (J.). A case of Myasthenia gravis. (*Canada Journ. of Med. a. Surg.*, 1908, t. XXIII, p. 67.)
MAC CARTHY. Myasthenia gravis; paramyoclonus multiplex; periodic paralysis. (*Mod. Med Philadelphie et New-York*, 1909, VI, p. 981.)
MAC INTOSH (A.-W.). Myasthénie grave. (*Aberdeen medic. clin. Soc.*, 7 février 1907.)
MAIXNER (A.). Polynévrite ayant l'aspect de la myasthénie. (*Casop. lek. cesk.*, n° 12, 1908. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1908, p. 708.)
MANDLEBAUM et CELLER. Contribution à la pathologie de la Myasthenia gravis. (*Journ. of. experim. med.*, avril 1908, vol. X, p. 308.)
MARBURG (Otto). Zur Pathologie der Myasthenia gravis. (*Zeitschr. f. Heilk.*, vol. XXVIII, 1907.)
MARBURG (Otto). Histologische Präparate exzidierte Muskelstücke von Myasthenia gravis. (*Vereinsb. d. Deutsch. mediz. Woch.*, 1907, p. 1280.)
MARINESCO. Contribution à l'étude de la myasthénie grave pseudo-paralytique. (*Semaine médicale*, 1908, p. 421.)
MARINESCO et MIHAÏLESCO. Deux cas de syndrome d'Erb. (*Rev. stiintelor medicale*, 1907, n° 1.)
MARTINS. Myasthenia gravis. (*Verein. f. innere Mediz. in Berlin*, 24 févr. 1908.)
MASSALONGO. De la myasthénie. (*Gaz. heb. de méd.*, 1901, p. 1161.)
MASSALONGO. Sulla miastenia. (*Clin. med. ital.*, 1902, p. 155, 174.)
MEDEA. Un cas de myasthénie. (*Soc. de Neur. de Paris*, juillet 1904.)
MENDEL (Kurt). Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica gravis. (*Neurolog. Centralbl.*, 1901, p. 111, 137.)
MEYERSTEIN. Kombination von Basedow mit Myasthenie. (*Centralblatt f. Nervenheilk. und Psych.*, 1905, p. 106.)
MICHEL. Zwei Fälle von Myasthenia gravis paralytica. (*Vereinsbeil. d. Deutsch. med. Woch.*, 1904, p. 1453.)
MILLS (C.-K.). Myasthenia gravis. (*Med. Fornightly.*, 1905, p. 289.)
MOHR. Paralysie myasthénique et maladie de Banti. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1903, n° 46.)
MONGUZZI. La réaction myasthénique dans la névrose traumatique. (*Gaz. medic. lombarda*, 1907, p. 951.)
MONTET (DE) et KOPP. Myasthénie et atrophie musculaire. (*Monatssch. f. Psych. und Neur.*, vol. XXIV, h. 1, 1908.)
MOYER (H.). Myasthenia gravis. (*The Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1903, p. 105.)
MOYER (H.). A cured case of Myasthenia gravis. (*Illinois med. Journ. Springfield*, 1905 et *Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1905, p. 580.)
MURRI. Stanchezza e miastenia. (*Riv. crit. di clin. med.*, 1902, n° 41 et suiv.)
MUSKENS (L.). Drie gevallen van myasthenia gravis, waarvaneen met letnal verloop en obductie. (*Nederl. Tijdschr. vor Geneesk.*, 1906, p. 1902.)
MYERS. Myasthenia gravis. (*Journ. of. patholog. a bacter.*, 1903, vol. VIII, p. 306.)
NAGAZAWA. A case of bulbar Paralysis without anatomical Findings. (*Tokyo Iji-Shinski*, 1905, p. 185.)
NEGRO. Miastenia di origine periferica. (*Riv. neur. path.*, 1906, septembre.)
NEGRO. Nuove osservazioni sulle miastenie di origine nervosa periferica. (*Riv. neur. path.*, 1907, n° 2.)
OPPENHEIM. Die myasthenische Paralyse. (Berlin, 1901, chez Karger.)
OPPENHEIM. Zur myasthenischen Paralyse. (*Deutsch. med. Woch.*, 1901, p. 1053.)
OPPENHEIM. (*Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, chez Karger, dernière édition, 1908.)
OSANN (E.). Klinisch-anatomischer Beitrag zur Kenntniss der myasthenischen Paralyse. (*Monatsschr. f. Psych.*, 1906, p. 526.)
OSSOKIN (N.). Zur kasuistik der Erbschenkrankheit. (*Wratsch. gaz.*, 1906, n°s 37, 38.)
OUILMONT et BARDOUIN. Paralysie bulbospinale asthénique. (*Soc. neurol. de Paris*, avril 1905.)
OVEREND (W.). A case of myasthenia with remarks on Kindred affections. (*Lancet*, 1901, p. 1186.)
PALMER (A. S. Morton). Myasthenia gravis. (*Guys Hospit. Rep.*, 1908, vol. LXII, p. 55.)
PARIANI. Il tetano faradico in alcune malattie mentali. (*Questa Rivista*, 1905.)

PATRICK. Myasthenia gravis. (*Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 1902, p. 58 et *Journ. of nerv. and ment. Dis.*, février 1902.)

PAUL (W.). Un cas de myasthénie grave pseudoparalytique. (*Boston Med. and Surg. Journ.*, 1900.)

PAUL (W.). Myasthenia gravis. (*Boston Med. and Surg. Journ.*, 1907, p. 811.)

PEL (P.). Myasthenia pseudoparalytica, mit Zungenatrophie nach Ueberanstrengung. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1904, p. 917.)

PEL (P.). Myasthenia pseudoparalytica und hyperleucocytose. (*Congrès de Médec. int. de Wiesbaden*, 15-18 avril 1907. *Vereinsbeilag. d. Deutsch. Med. Woch.*, 1907, p. 742.)

PETERS. Uber Myasthenie und Ptosis. (*Korres. Bl. d. allg. Meeklenb. Aerztver.*, 1906, p. 242.)

PITRES. Paralysie asthénique des convalescents de Gubler. (*Journ. de méd. de Bordeaux*, oct. 1903.)

PRANDI (T.). Myasthénie post-typhique. (*Gaz. d. osped.*, 1907, n° 6.)

PRISZNER. Erb-Goldflam'sche Krankheit. (*Wien. med. Presse*, 1902, n° 34.)

PUTNAM. Paralysies survenant brusquement. (*Lancet*, 1907, n° 4387.)

RAD. Uber Myasthenie. (*Aertzl. Verein in Nürnberg*, avril 1907 et *Münch. medizin. Wochenschr.*, 1907, p. 1209.)

RAYMOND (F.). Sur deux cas d'asthénie bulbaire. (*Cliniq. des maladies du syst. nerv.*, 5e série, leçons de 1898-1899. Paris, 1901.)

RAYMOND (F.). Un cas d'asthénie bulbospinale. (*Presse médicale*, 1902, p. 195.)

RAYMOND (F.) et SICARD (A.). Myasthénie bulbospinale; guérison depuis quatre ans. (*Soc. neur. Paris*, janv. 1905.)

RAYMOND (F.) et ALQUIER. Un cas d'asthénie motrice bulbospinale avec autopsie. (*Arch. de méd. expérim.*, 1905, p. 409.)

RAYMOND (F.) et LEJONNE (P.). Deux cas de myasthénie bulbospinale. (*Revue neurol.*, 1906, p. 715.)

REDER. Report of a case of myasthenia gravis. (*Saint-Louis Méd. Rev.*, sept. 1904.)

RENCKI. Uber die Myasthenie. (*Pryeglad lekarski*, 1902, nos 6-9.)

RENINE. Basedow and Myasthenie. (*Review of Neur. and Psych.*, 1908, n° 4.)

RENZI (DE). Miastenia grave. (*N. Riv. clin. terap.*, juillet 1907, p. 337.)

RIGGS (E.). Myasthenia gravis. (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 1906, p. 1969.)

RIPAMONTI (A.). Nota sulla miastenia bulbospinale. (*Osp. mag. Riv. scient. prat. di Milano*, 1907, III.)

ROASENDA. Ricerche clinicosperimentali sulle miastenie di origine nervosa periferica., Torino, 1908.

RONCORONI. Sulla reazione miastenica. (*Arch. di Psich.* 1905, fasc. 1, 2.)

ROSTOSKI. Myasthenia gravis pseudoparalytica mit Krankendemonstration. (*Gesellsch. f. Nat. u. Heilk. in Dresden*, 2 oct. 1909; voir *Münch. Mediz. Wochens.*, 23 nov. 1909.)

ROTSTADT. Zwei Fälle von Myasthenie. (*Neurolog. Centralbl.*, 1907, p. 875.)

RUSSELL (R.). Myasthenia gravis. (*Brit. med. Journ.*, 1901, I, p. 273.)

SACKS (B.). A case of myasthenia gravis pseudoparalytica (?) (*Journ. of nerv. a. ment. Dis.*, 1904, p. 542.)

SALMON. La reazione di Jolly. (*Policlinico Sez. medic.*, 1907, p. 157.)

SCHÄFER (B.). Ein Fall von Bulbarlähmung, mit Betheilung der Extremitäten, ohne anatomischen Befund. (*Inaug. dissert. Freiburg*, décembre 1899.)

SEIFERT. Uber myastenische Paralyse. (*Münch. Med. Woch.*, p. 232, 1904.)

SEIFERT. Cinq cas de myasthénie (*Gesellsch. f. Natur. und Heilk. in Dresden*, févr. 1908 et *Münch. Med. Woch.*, 1908, p. 1098.)

SHULER (A. G.). Myasthenia gravis. (*Nevrol. Vestn. Kazan*, 1908, p. 754.)

SINKLER. Myasthenia gravis. (*Philadelphia Med. Journ.*, 1902, n° 6.)

SITSEN (A.). Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk*, 1906, p. 1917.)

Sitsen (A.). Myasthénie grave pseudoparalytique. (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1909, 13 février.)

Smith. Myasthenia gravis. (*Tr. Luzerne Co Med. Soc.*, 1907, p. 81.)

Sneve (H.). A case of myasthenia gravis. (*Saint-Paul med. Journ.*, 1902, IV.)

Spiller (W.). Bulbar Palsy. (*The journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1903, p. 42.)

Spiller et Buckmann. Myasthenia. (*Americ. Journ. of medic. Scienc.*, 1905, p. 593.)

Stcherbak (A.). Des symptômes dystrophiques et de la diminution temporaire pathologique de l'excitabilité galvanique des muscles dans la paralysie myasthénique (*Revue neurologique*, 1909, 15 mai, p. 539.)

Steinert. Über Myasthenie und myasthenische Reaction. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1903. p. 346.)

Steinert. Muskeln von Myasthenie. (*Vereinsbeil. d. Deutsch. Med. Woch.*, 1906, p. 45.)

Stelzner (H.). Bulbärlähmung ohne anatomischen Befund. (*Arch. f. Psych.*, 1903-1904, h. 7.)

Sterling. Kasuistische Beiträge zum Kapitel der asthenischen Paralyse. (*Monatsschr. f. Psych. u. Neur.*, 1904, vol. XVI.)

Stewart (J.). Un cas de paralysie asthénique. (*Montréal médic. Journ.*, 1903.)

Stiefler. Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica gravis. (*Wissenschaftl. Aerztegesellsch. in Innsbrück*, 13 déc. 1907, et *Wiener klin. Woch.*, 1908, p. 274.)

Strzeminski. Un cas d'affection oculaire déterminé par la paralysie bulbaire asthénique. (*Recueil d'ophtalmologie*, juin 1901.)

Taylor. Myasthenia gravis. (*Ophtal. Rewiew*, 1904.)

Taylor. A clinical lecture on Myasthenia (*Brit. med. Journ.*, 1905, n° 2306.)

Taylor. A case of myasthenia gravis. (*Polycl. London*, 1905, p. 40.)

Testi. Un cas de maladie d'Erb. (*Soc. médic. clin. de Bologne*, 1905, 1er décembre. — *Riform. medic.*, 1906, n° 15.)

Thomas. Asthenic bulbar paralysis. (*John Hopkins Hosp. Bullet.*, 1902, p. 246.)

Tilney (F.). A case of Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Neurographs*, 1 07, p. 20.)

Trömner. Fall von myasthenischer Bulbärparalyse. (*Neurolog. Centralbl.*, 1906 p. 426.)

Valdès-Anciano (J.). Myasthénie pseudoparalytique. Syndrome d'Erb-Goldflam. (*Riv. med. Cubana*, 1904, p. 301.)

Ventra. Le syndrome hypocinétique d'Erb. (*Rev. sper. di fren. Reggio Emilia*, 1901.)

Ventra. Sulla paresi labio-glosso-pharingea di Natura neurotica. (*Freniatria*, 1902, p. 113.)

Verger (H.). Sur un cas de paralysie bulbaire asthénique d'Erb. (*Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 1902, p. 51.)

Verger (H.) Examen microscopique négatif du bulbe et des capsules surrénales dans la paralysie asthénique d'Erb. (*Gaz. hebd. d. sciences méd. de Bordeaux*, 1903, p. 286.)

Vieuderowitch. Myasthenia gravis pseudoparalitica. (*Obosr. psichiatr. nevrol.*, 1909, n° 5, p. 266.)

Waggett. Bulbärparalyse. (*Int. Centr. f. laryng.*, 1901, p. 284.)

Warrington. Myasthénie grave avec ophtalmoplégie. (*Medic. chron. Manchester*, 1904.)

Warrington. Case of Myasthenia gravis. (*Med. Presse et Circ.*, Lond., 1909, LXXVII, p. 350.)

Wassing. Über Myasthenie. (*Wien. med. Presse*, 1905, n° 41.)

Weichardt. Über Ermüdungstoxine und antitoxine. (*Münch. med. Woch.*, 1904, 5 janv. et 29 nov.; 1905, 27 juin; 1906, 2 juin.)

Weichardt. Studien mit einem neuen Hemmungskörper. (*Münch. med. Woch.*, 1906, 28 août.)

Weichardt. Weitere Studien mit dem Eiweisabspaltungsantigen von Ermüdungstoxincharacter (Kenotoxin) und seinem Antikörper. (*Münch. med. Woch.*, 1907, 24 septembre.)

Weigert. Anatomischer Befund zur Myasthenie. (*Centralbl. f. Nerv.*, 1901, p. 439.)

Weisenburg. Pseudobulbärparalyse. (*Univ. of Pennsylv. med. Bullet.*, 1905, n° 11.)

WESCOTT (C.) et PUSEY (B.). Earlye Eye Symptoms in a case of myasthenia gravis. (*Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 1903, p. 102.)

WIENER. Paralysie bulbaire asthénique. (*Assoc. des méd. allemands de Prague*, 1908, 16 octobre; *Wien klin. Woch.*, 1908, p. 1688.)

WILLIS. (*Lancet*, 1903, vol. II, p. 330.)

WOOTEN (J.). Pseudobulbärparalyse, Asthenic type, Report of a case. (*Texas med. news*, 1905-1906, p. 109.)

YURIEFF. Myasthénie grave. (*Med. preb. Kmorsk. Sboin.* Saint-Pétersbourg, 1904.)

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

LES MALADIES FAMILIALES DU SYSTÈME NERVEUX

Chapitre premier. — Les maladies familiales du système nerveux. Sénescence physiologique prématurée localisée à certains systèmes anatomo-physiologiques. 1

Chapitre II. — La maladie de Friedreich. 35

Chapitre III. — L'hérédo-ataxie cérébelleuse. — Ses rapports avec la maladie de Friedreich. 69

Chapitre IV. — La paraplégie spasmodique familiale. 101

Chapitre V. — Considérations générales sur les atrophies musculaires progressives. . 141

Cchapitre VI. — L'atrophie héréditaire de la papille. 153

DEUXIÈME PARTIE

LES ENCÉPHALOPATHIES TOXIQUES ET TOXI-INFECTIEUSES

Chapitre premier. — Le rôle des processus toxiques et toxi-infectieux dans la pathogénie des maladies du système nerveux. 179

Chapitre II. — L'encéphalite aiguë et subaiguë, hémorragique, diapédétique et dégénérative, d'origine toxi-infectieuse. 205

Chapitre III. — Les cérébropathies diffuses histologiques d'origine toxique. — La psychose polynévritique de Korsakoff. 259

Chapitre IV. — Les cérébropathies auto-toxiques. — Les paralysies urémiques. . . . 289

TROISIEME PARTIE

TUMEURS CÉRÉBRALES

Chapitre premier. — Le sommeil dans les tumeurs cérébrales. 317

Le sommeil et les états qui peuvent le simuler. 319

Le sommeil dans les tumeurs cérébrales. 323

Chapitre II. — Les tumeurs du corps calleux. 337

1. Les symptômes classiques des tumeurs du corps calleux. 342
2. L'apraxie motrice dans les tumeurs du corps calleux. 363
3. Valeur séméiologique du syndrome mental et de l'apraxie dans les tumeurs du corps calleux. 369

Chapitre III. — La compression radiculo-médullaire dans les tumeurs de l'encéphale. . 377
Introduction et historique. 379
Clinique. 380
Anatomie pathologique. 390
Pathogénie. 401

Chapitre IV. — Le syndrome vestibulaire. 407

Chapitre V. — La maladie de Recklinghausen. Ses variétés nosologiques. 421
1. Données nosologiques générales. 425
2. Nature et signification nosologique des cas où les tumeurs cutanées existent seules. 436
3. Cas où les neurofibromes existent seuls. 440
4. Formes mixtes constituées par la coexistence des tumeurs cutanées et nerveuses. . 451

QUATRIÈME PARTIE

SYPHILIS HÉRÉDITAIRE DU SYSTÈME NERVEUX

Chapitre premier. — La paralysie générale juvénile. 465
Clinique. 467
Diagnostic. 487
Anatomie pathologique et pathogénie. 492
Étiologie. 501

Chapitre II. — Tabes juvénile et méningite chronique hérédosyphilitique à forme tabétique. 505
État actuel de la question du tabes juvénile. 507
Tabes juvénile et méningite chronique hérédosyphilitique. 521

CINQUIÈME PARTIE

MYASTHÉNIE BULBOSPINALE

Chapitre premier. – Préambule et historique 537

Chapitre II. — Symptomatologie. 539
Observations. 541
Symptômes. 559

Chapitre III. — Évolution et pronostic. 585

Chapitre IV. — Formes. 591

Chapitre V. — Diagnostic 597

Chapitre VI. — Étiologie. 619

Chapitre VII. — Anatomie pathologique. 625

Chapitre VIII. — Physiologie pathologique et pathogénie. 643

Chapitre IX. – Traitement. 661

Bibliographie. 665

IMPRIMERIE DE J. DUMOULIN, A PARIS